

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1914

THÈSE

N°

392

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

par

Gaston POUARD

Pharmacien de 1^{re} Classe, Ancien Interne en Ph^{ie} des Hôpitaux

Né à TROYES (Aube, le 15 Décembre 1872)

Contribution à l'Étude
Pharmacologique & Thérapeutique
des
Ferrugineux Organiques en Général
et d'un nouveau
Composé de cette Classe
en particulier

Président : M. Albert ROBIN, Professeur

IMPRIMERIE F. MILLARD
132, RUE SAINT-MAUR — PARIS

1011

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1911

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

par

Gaston POUARD

Pharmacien de 1^{re} Classe, Ancien Interne en Ph^{ie} des Hôpitaux

Né à TROYES (Aube, le 15 Décembre 1872)

Contribution à l'Étude

Pharmacologique & Thérapeutique

des

Ferrugineux Organiques en Général

et d'un nouveau

**Composé de cette Classe
en particulier**

Président : M. Albert ROBIN, Professeur

IMPRIMERIE F. MILLARD
132, RUE SAINT-MAUR — PARIS

A mes MAITRES dans les Hôpitaux

A Monsieur le Docteur Auguste BROCA

PROFESSEUR AGRÉGÉ PRÈS LA FACULTÉ DE MÉDECINE

CHIRURGIEN DES HOPITAUX

en Souvenir de la guérison de mon Père

392

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur Albert ROBIN

MÉDECIN DES HOPITAUX

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

Hommage de respectueuse reconnaissance

Table des Matières

CHAPITRE I. — Considérations sur les ferrugineux en général et les composés à fer dissimulé en particulier. — Théories diverses. — Etude au point de vue biochimique, physiologique et pharmacodynamique.

§ I. Historique et appréciation de l'action thérapeut. des ferrugineux en général.

§ II. Inconvénients des ferrugineux en général.

§ III. Avantages requis d'un ferrugineux idéal.

§ IV. Ferrugineux naturels et organisme physiologique.

§ V. Corps analogues aux ferrugineux naturels : division, identification entre les ferrugineux des organes et de leurs dérivés et les composés à fer dissimulé obtenus par les procédés de laboratoire.

§ VI. Classification au point de vue biochimique.

§ VII. Théories relatives à l'action du fer dans l'organisme.

§ VIII. Petite quantité de fer utilisée par l'organisme à l'état physiologique, en opposition avec les fortes doses exigées par la thérapeutique.

§ IX. Transformation des ferrugineux dans le tube digestif.

§ X. Théories relatives à la façon dont le fer se comporte dans l'intestin.

A. Le fer est-il absorbé et consécutivement assimilé ?

1° Hypothèse de Bunge ou de la non absorption des composés salins ;

a) Discussion relative aux différents modes de restitution éventuels du métal en dehors du fer médicamenteux usuel ;

b) Raisons qui, dans cette hypothèse, justifient de l'emploi du *Ferro-vose*.

B. Sous quelle forme y a-t-il pénétration et absorption du fer, et comment s'opère cette pénétration ? Opinions.

1° Incertitude de la résorbabilité du fer inorganique ;

2° Pénétration dans l'économie à l'état de fer dissimulé du fer ingéré sous une forme quelconque ;

3° Pénétration par effraction du fer minéral ;

a) Expériences confirmatives de Hamburger ;

b) Conclusions de Kobert : Passage du métal retardé dans les urines : effraction ; passage rapide : critérium d'absorption ;

c) Application des conclusions de Kobert au *Ferro-vose* : passage rapide du fer dans les urines, donc absorption sans effraction ; discussion.

4° Absorption partie à l'état salin, partie à l'état organique.

5° Absorption du fer organique constatée le long du tube digestif.

6° Absorption et assimilation en ce qui concerne le *Ferro-vose*, suivant un processus analogue à celui des protéiques en général.

§ XI. Démonstration expérimentale de l'absorption du fer sous sa forme dissimulée ou alimentaire :

1° Hématogène ; 2° Ferrine ; 3° Ferratine ; 4° Hémoglobine-hématine.

§ XII. Conclusions favorables au fer alimentaire (Hémoglobine exceptée).

§ XIII. Raisons théoriques qui, par analogie, militent plus spécialement en faveur du *Ferro-vose*.

CHAPITRE II. — Etude chimique du *Ferro-vose*.

CHAPITRE III. — Expérimentation clinique.

Observation I. — Chloro-anémie.

Analyses comparatives :

1° Urines ;

2° Chimisme gastrique ;

3° Chimisme respiratoire ;

4° Sang.

Interprétation des précédentes analyses.

Rôle probable du *Ferro-vose*.

Observation II. — Anémie.

Observation III. — Anémie post-hémorragique.

Méthodes analytiques employées pour le dosage du fer dans les urines et les fèces.

CHAPITRE IV. — Appréciations des résultats d'ensemble. Discussion.

CONCLUSIONS.

I. — Historique et Appréciation de l'action thérapeutique des ferrugineux en général.

De tous temps la médication martiale fut en honneur, et il est peu de substances, depuis l'époque reculée où MELAMPE D'ARGOS rendait à IPHICLÈS la vigueur perdue en faisant éteindre un fer ardent dans le vin que devait boire le héros, jusqu'à nos jours, il est peu de substances, disons-nous, ayant fourni matière à d'aussi nombreuses et intéressantes discussions que les ferrugineux, tant en ce qui concerne la façon dont ils se comportent dans l'organisme, au point de vue physiologique ou pathologique qu'en raison de leurs applications thérapeutiques.

L'étude bibliographique à laquelle nous nous sommes livré en vue du présent travail nous a démontré que les auteurs éminents qui ont étudié l'action des préparations martiales sur l'organisme sont loin de s'accorder, quant à leur efficacité respective, leurs inconvénients, leur mode d'absorption, leur élimination, etc., et les contradictions fréquentes qu'on rencontre à chaque ligne ne contribuent certes pas à élucider la question qui apparaît des plus complexes.

Un seul point cependant reste acquis. Le fer est actif sous presque toutes ses formes (1); qu'il s'agisse du fer métallique proprement dit ou de ses oxydes, de ses sels minéraux ou organiques, ou de ses combinaisons organiques non salines, chaque catégorie permet d'enregistrer des succès; et toutes les variétés d'anémie sont justiciables d'un traitement martial, seul ou associé à d'autres préparations: arsenicaux, manganèse, sels minéraux ou régimes divers.

(1) Nous disons *presque*, car certains composés à fer dissimulé comme les ferro et ferricyanure de potassium passent intégralement dans les urines après ingestion. (Manquat, *Thérapeutique*, T. I. *Ferrugineux*.)

II. — Inconvénients des ferrugineux en général.

Cependant si l'efficacité en elle-même des ferrugineux ne peut être mise en doute, l'expérience et la pratique ont démontrés qu'à côté des avantages, il fallait tenir compte des inconvénients, et ces inconvénients de la plupart des ferrugineux, *indépendamment de la variabilité dans la promptitude des effets obtenus*, sont également nombreux. Pour ne citer que ceux qui affectent le tube digestif, nous rappellerons, outre leur saveur *styptique et astringente semblable à celle de l'encre* et d'autant plus prononcée que la préparation est plus soluble, leur action nuisible :

1° *Sur les dents*, qu'ils noircissent ; il se forme un liseré foncé aux gencives, dû à un composé noirâtre qui serait de l'albuminate de fer pour les uns, du sulfure ou du tannate pour les autres.

2° *Sur l'estomac* ; la médication ferrique continuée longtemps ou à dose forte, ou chez des sujets doués de prédispositions individuelles peu favorables à ce genre de traitement, crée un état dyspeptique spécial qui se traduit par de l'*intolérance gastrique* avec *langue saburrale, pesanteur d'estomac, gastralgie, météorisme stomacal* qui seraient dus, selon Manquat, à l'irritation produite par l'excès de fer non transformé, ou à ce que certains sels de fer pris en excès mettent obstacle à la peptonisation de la fibrine.

3° *Sur l'intestin* ; les ferrugineux en raison de leur astringence occasionnent habituellement une *constipation opiniâtre*, parfois même de la diarrhée, et il est nécessaire d'adjoindre aux préparations qui les renferment des substances laxatives telles que la rhubarbe, par exemple.

4° En outre, dans un autre ordre d'idées il faut tenir compte de leurs *incompatibilités chimiques* lorsqu'il s'agit de les associer à divers principes tels que le

tannin et les substances qui en contiennent (quinquina, cachou, ratanhia), les alcalis et leurs carbonates, etc...

III. — Avantages requis d'un ferrugineux idéal.

Il était donc logique, — l'efficacité en général étant admise — de rechercher un ferrugineux qui présentât :

- | | | |
|---|---|---|
| 1. Le maximum d'effet utile au point de vue | } | <i>a</i> de l'activité thérapeutique |
| | | <i>b</i> de la rapidité d'action |
| 2. Le minimum d'inconvénients au point de vue | } | <i>a</i> des effets fâcheux sur l'organisme |
| | | <i>b</i> des incompatibilités chimiques |

IV. — Ferrugineux naturels et organisme physiologique.

A vrai dire, pour un organisme considéré à l'état physiologique, le ferrugineux idéal exista de tous temps sous forme de combinaisons protéiques dans les aliments qui contiennent normalement du fer, tels que : épinards, dentilles, viande de bœuf, par exemple.

Mais, si la perte quotidienne en fer qui n'excède guère quelques centigrammes peut être aisément compensée en période normale par l'ingestion de ferrugineux naturels, il n'en est pas de même dans un organisme appauvri consécutivement à des anémies d'origines diverses. De là à rechercher une combinaison riche en fer qui se rapprochât des composés naturels il n'y avait qu'un pas, et successivement apparurent plusieurs corps résultant de l'action directe des sels de fer sur divers protéiques tels que les albumines et les peptones.

Mais une différence capitale subsistait entre ces composés et ceux tirés directement des substances naturelles représentées en l'espèce par l'hémoglobine.

L'hémoglobine à l'état libre (ou *oxyhémoglobine*) n'est pas accessible aux différents réactifs usuels des sels de fer (1) tandis que les nouveaux composés

(1) On sait que les trois réactifs les plus sensibles du fer sont : le *ferrocyanure* de potassium pour les sels au maximum, le *ferricyanure* de potassium pour les sels au minimum et le *sulfocyanate* de potassium qui, théoriquement, n'agit que sur les sels au maximum, mais est tellement sensible qu'il rougit pratiquement toutes les solutions ferrugineuses, car la moindre trace d'un sel ferrique suffit à provoquer la réaction. En outre, il faut citer le *réactif de Bunge* (alcool 90, HCL 10) qui pratiquement dissout les sels de fer et le *sulphydrate d'ammoniaque* qui donne un précipité noir de sulfure.

obéissant à ces diverses réactions se comportent chimiquement parlant comme les sels qu'ils prétendent remplacer et dans la catégorie desquels ils doivent naturellement rentrer.

**V.— Corps analogues aux ferrugineux naturels :
Division, identification entre les ferrugineux
tirés des organes ou de leurs dérivés
et les composés à fer dissimulé, obtenus par
les procédés de laboratoire.**

Si nous remontons de 20 ou 30 ans en arrière, nous constatons que jusqu'à cette époque on avait eu recours d'une façon exclusive au fer métallique proprement dit, à ses oxydes ou à ses sels de nature inorganique ou organique (1), puis à l'hémoglobine, puis aux dérivés directs, tels que peptonates, albuminates, voir nucléinates des protéiques correspondants ; mais, l'hémoglobine exceptée, et nous dirons plus loin pourquoi elle ne jouit pas de notre préférence, la question de la préparation et de l'utilisation thérapeutique du fer alimentaire ou dissimulé restait entière lorsque BUNGE eut l'idée de rechercher sous quelle forme le fer était contenu dans le vitellus de l'œuf de poule et le lait des mammifères. Il fit une découverte capitale avec ses

(1) On a d'abord renoncé à la plupart des préparations minérales à base d'oxyde ferrique, à cause de leur insolubilité habituelle ; elles résistent plus ou moins à l'action du suc gastrique ou donnent dans l'estomac du perchlorure de fer, qui plus loin, dans l'intestin, sous l'influence de l'alcalinité du milieu (carbonate de soude) redonne un précipité d'oxyde ferrique.

On s'est adressé à une première catégorie de substances solubles, de sels de fer à acides organiques, sels nécessairement ferreux puisque l'oxyde ferrique est trop faible pour saturer des acides qui eux-mêmes sont peu énergiques et c'est ainsi que l'on a introduit dans la thérapeutique des malades : *citrates, tartrates, oxalate* de fer. Lors de la décomposition de ces sels dans l'estomac, les acides organiques correspondants non corrosifs sont mis en liberté ; ils n'exercent pas d'action nocive sur la muqueuse.

On a utilisé en second lieu une autre catégorie de substances qui bien qu'insolubles primitivement, sont solubilisées par les sucs digestifs ; telles sont les préparations métalliques : *limaille de fer, fer réduit, les oxydes obtenus à froid, le carbonate ferreux*. Enfin dans cette liste on a donné la préférence à ceux qui offensaient le moins cruellement le goût : peu marqué dans le *tartrate*, entièrement dissimulé dans quelques autres sels si on a soin d'y ajouter du citrate d'ammoniaque. (DASTRE, *Dict. de Physiol.*, art. Fer.)

hématogènes, en particulier, l'*hématogène* du jaune d'œuf, substance directement génératrice de l'hémoglobine.

La vitelline dissoute dans l'acide chlorhydrique très étendu et traitée par la pepsine laisse précipiter un corps phosphoré ferrugineux qui n'est autre que l'*hématogène*, considérée d'abord par BUNGE comme une nucléo-albumine, mais qui ne serait en réalité qu'une pseudo ou paranucléine, car son hydrolyse ne fournit ni bases puriques, ni hydrates de carbone. Les acides le décomposent en un pigment ferreux et en acides *aminés*. Ses allures sont celles d'une hémoglobine embryonnaire non encore différenciée et qu'il est actuellement difficile de classer (HUGOUNENCQ). (LAMBLING, *Précis de Biochimie*, 1911, p. 55.)

Bunge la considère avec raison comme la substance mère de l'hémoglobine du futur poulet, puisque l'animal consécutif à l'évolution du vitellus ne peut emprunter au dehors le fer dont sera pourvu son organisme lors de l'éclosion.

Voilà donc, et l'importance du fait nous oblige à insister, voilà donc un élément dont la *transformation en hémoglobine* est saisie sur le vif sans contestation possible.

Est-ce à dire que si l'*hématogène* est soumise aux lois de la digestion il s'opèrera une transformation identique.

C'est fort probable, si nous considérons que l'*hématogène* du lait est la seule source du fer offerte au jeune enfant.

Cependant, il n'a pas été possible jusqu'à ce jour de suivre d'une façon certaine le processus ultime de la transformation des ferrugineux dans l'organisme en partant de l'appareil digestif ; mais d'une série d'expériences instituées par BUNGE ou ses élèves sur des animaux auxquels il fit ingérer une quantité de fer rigoureusement dosée sous forme de jaunes d'œufs, il ressort que les effets obtenus furent absolument concluants. Nous reviendrons du reste sur ces expériences.

Un peu plus tard, SCHMIEDEBERG, de Strasbourg,

retira du foie de porc une protéine ferrugineuse qu'il désigna sous le nom de *ferratine*.

Puis DASTRE et FLORESCO isolèrent à leur tour du foie, organe riche en fer, une nucléoprotéine ferrugineuse désignée par eux sous le nom de *ferrine*, qui n'est également pas un sel, mais un composé voisin de l'état salin. La *ferrine* ne serait autre que la substance pigmentaire à laquelle le foie doit sa coloration. Elle se distinguerait de la ferratine, selon M. DASTRE, en ce que le fer y est moins dissimulé que dans celle-ci.

SCHMIEDEBERG prépara ensuite, secondé par son élève MARFORI, en partant de l'albumine d'œuf et du tartrate ferrique, une substance à fer dissimulé qui présentait toutes les propriétés de la *ferratine* et dont le savant chimiste fit un agent thérapeutique sur lequel nous reviendrons ultérieurement. M. DASTRE considère ce composé comme analogue également à la *ferrine*. (DASTRE, *Dict. de Physiologie de RICHET, Art. Fer.*)

Par ce fait capital à nos yeux, SCHMIEDEBERG établissait un *lien entre les ferrugineux naturels de l'organisme et ceux obtenus par des procédés de laboratoire*.

Enfin, et consécutivement aux travaux de SCHMIEDEBERG et de MARFORI, MM. LEFÈVRE et HILD préparèrent à leur tour, en partant de l'ovalbumine et d'un sel de fer à l'état ferreux, une *substance analogue* sur laquelle nous désirons dans ce travail attirer tout spécialement l'attention.

VI. — Classification des ferrugineux au point de vue biochimique.

En l'état actuel, au point de vue biochimique, il convient donc, avec M. POUCHET (*Précis de Pharmacologie*, p. 662) et M. DASTRE (*Dict. de Physiologie, art. Fer*, 1906), de considérer le fer, ainsi du reste que les autres éléments constitutants de l'organisme, sous deux états différents: le fer minéral et le fer dissimulé; c'est-à-dire l'état sous lequel il est décelé par les réactifs

chimiques, et celui sous lequel il échappe à ces réactifs, d'où deux grandes catégories :

- | | | |
|---|---|---|
| 1. Composés décelables aux réactifs usuels ou fer salin ou minéral, ou non alimentaire. | $\left\{ \begin{array}{l} a \text{ fer métallique et ses oxydes} \\ b \text{ sels minéraux et organiques, y compris } \left\{ \begin{array}{l} \text{albuminate,} \\ \text{peptonates} \\ \text{nucléinates} \end{array} \right. \end{array} \right.$ | |
| | | |
| 2. Composés non décelables aux réactifs usuels ou fer dissimulé ou alimentaire | $\left\{ \begin{array}{l} a. \text{ Substances tirées directement de l'organisme ou de ses dérivés.} \\ b. \text{ Substances préparées en partant du fer et des protéiques par voie indirecte (Hydrolyse)} \end{array} \right.$ | $\left\{ \begin{array}{l} \text{Hémoglobine et hématine} \\ \text{Hématogène} \\ \text{Ferratine naturelle} \\ \text{Ferrine de Dastre} \\ \text{Ferratine de laboratoire} \\ \text{Ferrorose} \end{array} \right.$ |

Dans la *ferrine*, la *ferratine* et même l'*hématogène*, le fer bien qu'à l'état dissimulé, se manifeste cependant aux réactifs dans un temps assez prolongé ; le soluté se colore en noir et précipite au bout de 12 à 24 heures en présence du sulfhydrate d'ammoniaque ; M. DASTRE serait enclin à ranger ces corps à réaction très lente dans une catégorie intermédiaire aux composés salins et aux composés à fer franchement dissimulé comme l'hémoglobine (DASTRE, *Dictionnaire de Physiologie* de RICHET, Art. Fer). En ce qui concerne le **Ferrosose** que nous avons expérimenté et avec lequel le sulfhydrate d'ammoniaque donne seulement une coloration noire au bout de 24 heures, mais *non un précipité*, il nous semble que ce corps doit prendre place parmi les composés dans lesquels le fer est parfaitement dissimulé, tout en reconnaissant son léger degré de décomposition en présence des réactifs : fait insignifiant en apparence mais important quant aux résultats, comme nous le verrons tout à l'heure.

VII. — Théories relatives à l'action du fer dans l'organisme.

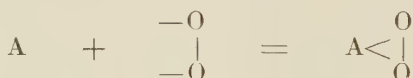
Avant d'aller plus loin et dans le seul but d'en tirer d'utiles conclusions pour notre travail, il nous faut résumer quelques-unes des idées les plus généralement admises concernant l'*action dans l'organisme* du fer et de ses dérivés, telle qu'on la conçoit à l'heure actuelle.

Pour M. POUCHET (*Précis de Pharmacologie*, p. 662), le fer comme le manganèse remplit dans l'économie le rôle d'une oxydase, c'est-à-dire qu'il constitue un agent d'oxydation pour les matières organiques par un mécanisme présentant quelques-uns des caractères fondamentaux de l'action exercée par les ferments solubles : c'est un agent catalytique (1). Mais ici l'action catalytique n'a rien de mystérieux ; le fer emprunte à l'atmosphère l'oxygène qu'il cède ensuite pour comburer la matière organique, et son rôle se borne à être un intermédiaire servant à fixer et à activer l'oxygène dissimulé partout. C'est par une série d'oxydations et de réductions successives que le fer condense l'oxygène neutre puis le restitue à l'état actif et capable d'effectuer une oxydation.

C'est également la théorie soutenue par M. Dastre (*Dictionnaire de Physiologie de RICHET*, Art. Fer).

Enfin, M. LAMBLING, de Lille (*Précis de Biochimie*, 1911, p. 117), précise son action dans le même sens dans l'exposé qu'il fait de la théorie de l'auto oxydation cellulaire.

Certains corps (A), dont le fer, seraient susceptibles de fixer directement l'oxygène de l'air en formant des peroxydes instables, ce sont des auto oxydateurs parce qu'ils s'oxydent directement au contact de l'air :



(1) Voici quelques exemples de réactions catalytiques :

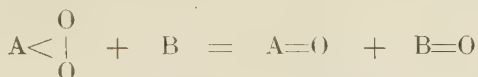
Le sucre de canne est très légèrement interverti par l'eau à la température ordinaire après un nombre considérable de mois, et à 100° après quelques heures. En présence d'un peu d'acide sulfurique, il l'est après quelques minutes.

L'eau oxygénée, H² O² se décompose lentement à la température ordinaire en H² O + O. Au contact d'un grand nombre de métaux divisés (platine, or, argent) ou d'oxydes métalliques (bioxyde de manganèse), cette décomposition est presque instantanée.

L'eau oxygénée n'oxyde le glucose que très lentement. En présence d'une trace de fer, l'oxydation est si rapide que le liquide arrive spontanément à une température voisine de l'ébullition.

Ces réactions, une fois terminées, l'acide sulfurique, les métaux et oxydes, le sel de fer se retrouvent intacts et prêts à une nouvelle action. Enfin la quantité de catalyseur nécessaire est en général infime par rapport à celle de la substance transformée (par exemple une partie de fer pour dix mille parties de solution sucrée). (LAMBLING, *Précis de Biochimie*, 1911, p. 90.)

ces peroxydes instables se défont ensuite avec formation d'un oxyde stable inférieur,



ou même avec restitution de l'auto oxydateur primitif,



et l'oxygène libéré dans ces conditions a la propriété d'oxyder des corps que l'oxygène de l'air n'oxyderait pas directement. Ces derniers (représentés par B) sont appelés *accepteurs*, parce qu'ils acceptent l'oxygène cédé par ces peroxydes

Le fer se prête, en effet, à des oxydations par réaction couplées (c'est-à-dire avec retour à l'auto oxydateur primitif et non à un oxyde intermédiaire) et d'autre part il est présent dans tous les tissus. On le rencontre d'abord dans l'hémoglobine qui sert au transport de l'oxygène par les globules. Dans les cellules on le trouve constamment dans le noyau (SPITZER), dont l'intervention dans les oxydations cellulaires est rendue probable par d'autres constatations (1).

Ce fait d'être présent dans tous les tissus concorde également bien avec le rôle de *codiastase* qu'on lui attribue encore.

Il convient à ce dernier propos d'entrer dans quelques détails :

Nous savons à l'heure actuelle qu'indépendamment des diastases digestives connues depuis longtemps, les *diastases cellulaires* considérées comme agents de la *nutrition des tissus* jouent un rôle des plus importants.

Cette notion de *diastases cellulaires* n'est apparue que tout récemment, après que l'étude des cellules

(1) En se servant de colorants que la cellule vivante admet dans son intérieur et auxquels l'oxydation fait subir un changement de teinte caractéristique, R. Lillie a démontré sur des globules rouges et sur des cellules du foie et du rein de la grenouille, que c'est dans le noyau et à sa périphérie que les oxydations sont le plus intenses, et Warburg a mesuré des consommations d'oxygène, plus importantes pour les globules rouges nucléés que pour les globules non nucléés. (Note; Lambling, *Biochimie*, p. 119.)

microbiennes eut montré toute l'importance des actions diastasiques, et surtout après que la poursuite systématique des phénomènes de l'*autolyse* (1) eut révélé la diffusion et la multiplicité des diastases des tissus.

Or l'action diastasique n'est pas en général le fait de la diastase seule, elle a pour adjuvant divers agents, parmi lesquels certains désignés sous le nom de *co-ferments* ou mieux de *co-diastases*, qui sont non seulement favorables, mais presque indispensables à l'action diastasique, c'est-à-dire que leur départ met fin à cette action ou la retarde considérablement.

Parmi ces co-diastases, dont l'importance est de même ordre que celle des diastases elles-mêmes, figurent des métaux comme le manganèse et sans doute aussi le *fer*, lesquels interviennent puissamment à doses très faibles. Or les métaux étant par eux-mêmes des catalyseurs énergiques on comprendra (H. SCHADE, cité par LAMBLING, *Biochimie*, p. 94) que l'on ait cherché une explication de l'efficacité de certaines médications par les métaux (*fer*, mercure, argent) dans un renforcement des actions diastasiques, et en général dans des actions catalytiques se passant au niveau des tissus.

Il y a en outre des organes particulièrement riches en fer, comme le foie, et ce fait ne tient pas uniquement à ce que cette glande est un lieu de réserve pour le fer hématique. Le foie est en effet riche en fer, même chez les invertébrés, dépourvus d'hémoglobine (2) ; de plus, il contient une partie de ce métal sous forme de combinaisons organiques du fer dont nous avons déjà parlé, notamment la *ferrine* de DASTRE et FLORESCO, où le métal faiblement combiné est voisin de l'état salin. Il pourrait donc, suivant l'hypothèse émise par ces

(1) Ce mot d'*autolyse*, créé par JACOBY en 1900, désigne un phénomène consistant en ceci : que les tissus ou organes prélevés aseptiquement sur l'animal que l'on vient de sacrifier, et conservés à 37° en milieu stérile, subissent une digestion (Autodigestion de SALKOWSKY) très puissante, puisque suffisamment prolongée elle aboutit à une liquéfaction complète et ne laisse inattaqués que le tissu conjonctif et les fibres élastiques.

Ce phénomène a été particulièrement étudié par A. GAUTIER, sur le muscle, en 1892. (LAMBLING, *Biochimie*, p. 102-103.)

(2) Chez les céphalopodes, il en contient à poids égal 25 fois plus que le reste du corps. (DASTRE et FLORESCO, cités par LAMBLING.)

deux auteurs, jouer dans les combustions animales le rôle d'auto oxydateur que l'on vient d'expliquer. (LAMBLING, *Précis de Biochimie*, 1911, p. 118.)

De plus, partant de cette donnée que le fer agit en tant qu'*accélérateur de l'action diastasique*, il doit jouer dans le foie, spécialement à ce dernier point de vue, et en raison de la proportion élevée que cet organe en contient, un rôle très important, si nous envisageons la multiplicité des actions diastases dont le tissu hépatique est le siège (1).

Pour nous résumer, le fer paraît donc jouer dans l'organisme :

1° Le rôle de *transporteur d'oxygène* par l'intermédiaire de l'hémoglobine ;

2° Le rôle d'*oxydant* proprement dit ou *auto-oxydateur* ;

3° Le rôle de *catalyseur* ou favorisant des agents d'oxydation ou d'hydratation autres que lui-même.

4° Le rôle de *codiastase* exposé ci-dessus.

VIII. — Petite quantité de fer utilisée par l'organisme à l'état physiologique en opposition avec les fortes doses exigées par la thérapeutique.

Les précédentes hypothèses auraient l'avantage d'expliquer à la fois la nécessité de la présence du fer et la petite quantité employée par l'organisme. Pourtant l'expérimentation clinique a démontré depuis longtemps qu'il est indispensable d'employer des doses quotidiennes de fer relativement fortes pour combattre la chlorose et les diverses anémies.

(1) Parmi les principales diastases qu'on a pu isoler du foie, citons :

1° Des diastases désaminantes = urée.

2° De l'arginase = ornithine + urée.

3° Des diastases oxydantes = oxydation des soufres.

4° Une amylase hépatique = transformation du glycogène en glycose.

5° Une lipase, qui concourt à la transformation des graisses dans le foie, etc.

(LAMBLING, *Biochimie*, p. 301, 311.)

Rappelons à ce propos la teneur en fer de quelques substances alimentaires parmi les plus usuelles.

100 gr. de matières sèches, d'après BUNGE (*13^e Congrès de Médecine interne à Munich*, 2-5 avril 1895), contiennent en milligrammes de métal :

Blanc d'œuf de poules	traces	Haricots blancs	8,3
Riz	1,8	Fraises	8,9
Lait de vache	2,3	Lentilles	9,5
Lait de femme	2,7	Pommes	13,2
Lait de chienne	3,3	Viande de bœuf	16,6
Seigle	4,9	Jaunes d'œufs	10,4 à 23,9
Blé	5,3	Epinards	35,9
Pommes de terre	6,4	Sang de porc	226
Pois	6,6		

Si nous considérons qu'un homme d'appétit normal peut absorber par jour une quantité d'aliments pouvant être représentés à l'état sec par des chiffres suivants (1) :

Blé	250 gr.	Epinards	30 gr.
Pomme de terre	100 gr.	Jaunes d'œufs	5 gr.
Viande de bœuf	60 gr.		

Il est facile d'obtenir par un calcul très simple, en partant des données de BUNGE, la teneur en fer ingéré. Cette teneur oscille aux environs de *quatre centigrammes*.

Or la thérapeutique emploie sous diverses formes une moyenne quotidienne de quinze à trente centigrammes de fer métallique et même au-delà, c'est-à-dire de quatre à huit fois plus que la normale.

Ce fait nous amène à parler de la transformation du fer dans le tube digestif.

IX. — Transformations des ferrugineux dans le tube digestif.

Il est admis sans conteste, depuis longtemps, notamment depuis les travaux de RABUTEAU et de QUÉVENNE, que le fer employé sous la forme *métallique* ou *saline* se transforme au contact du suc gastrique acide de l'estomac en chlorure *ferreux* qui sera transformé

(1) Ces chiffres représentent en moyenne le cinquième de leur poids de substance prise à l'état frais.

à son tour ultérieurement en oxyde dans l'intestin au contact du milieu alcalin de ce dernier, lequel oxyde restera en solution en présence des matières organiques.

Les sels ou composés à l'état ferreux auraient donc un avantage marqué sur les sels ou composés à l'état ferrique, puisqu'ils éviteraient un premier travail à l'estomac ; c'est certainement une des raisons pour lesquelles les pilules de Blaud et de Vallet, au sous-carbonate ferreux, donnaient souvent de meilleurs résultats que d'autres préparations plus complètes ; elles présentaient le fer dans l'état où la digestion l'amène d'elle-même, à l'état *ferreux*.

Et c'est également la raison qui a décidé les préparateurs du **Ferrovose** à introduire dans leur produit le fer à l'état ferreux.

Nous insistons sur ce point de l'état *ferreux* qui nous paraît très important, car l'absorption des composés *ferriques* ou du *fer métallique* serait subordonnée avant tout à l'*acidité du suc gastrique en HCl*. Il faudrait donc :

1° S'assurer au préalable que le suc gastrique est acide ;

2° Administrer la préparation médicamenteuse au moment de la sécrétion du suc gastrique, c'est-à-dire pendant les repas ; tandis que l'absorption des composés *ferreux* ne serait pas obligatoirement subordonnée à ces conditions.

X. — Théories relatives à la façon dont le fer se comporte dans l'intestin au point de vue de son absorption.

Enfin nous abordons le côté le plus ardu et le plus discuté de la question, celui de l'absorption et de l'assimilation du fer. Nous discuterons successivement les trois points suivants :

1° Le fer est-il réellement absorbé et assimilé ?

2° Sous quelle forme est-il absorbé ?

3° Quel est son mode d'absorption ?

Les limites de ce travail ne comportent pas l'exposé

des nombreuses discussions engagées à ce triple point de vue ; d'autant plus qu'à l'heure actuelle, la question est loin d'être résolue. L'étude des processus ultimes de la décomposition, de la transformation et de l'utilisation des matériaux de toute nature introduits dans le tube digestif tient encore trop du domaine de l'hypothèse et malgré de récents et importants travaux concernant la dégradation des protéiques en polypeptides successivement simplifiés et en acides animés, sous l'influence des sucs digestifs, nous ne nous permettrons pas de poser des conclusions fermes.

Sous cette réserve, il convient de discuter quelque peu les trois questions sus-énoncées.

A. — *Le fer est-il absorbé et consécutivement assimilé ?*

La question paraît oiseuse, si l'on s'en tient aux résultats de la clinique et a été fort justement qualifiée, en cas de négative, de *Paradoxe thérapeutique* (DASTRE, *Dict. de Phys. de RICHET, Art. Fer*, 1906).

1° HYPOTHÈSE DE BUNGE OU DE LA NON-ABSORPTION DES COMPOSÉS SALINS. — Puisque le fer agit, donc il doit être absorbé, pour remplacer dans la molécule d'hémoglobine ou les tissus le métal disparu. Pour BUNGE, cependant, il n'en serait rien, tout au moins en ce qui concerne le fer à l'état salin. Cet auteur a émis une théorie extrêmement ingénieuse et séduisante qui paraît rallier la plupart des suffrages des physiologistes.

Selon lui, pour être absorbé, le fer doit faire partie intégrante d'une molécule organique. Cette combinaison (*hématogène*) se trouve à l'état typique, ainsi que nous l'avons déjà vu dans le jaune d'œuf.

En temps ordinaire, l'intestin produit, consécutivement à la mise en liberté du soufre des albuminoïdes une quantité de gaz sulfhydrique faible, mais néanmoins appréciable. Sous l'influence de certains états pathologiques, de la chlorose notamment, il y aurait, par suite de fermentations anormales, production exagérée

de H^2S qui arriverait à décomposer tout le fer de l'hématogène en le faisant passer à l'état de sulfure insoluble aux dépens de l'organisme qui, dès lors, en serait frustré.

Le fer médicamenteux remplirait l'office de saturant de l'hydrogène sulfuré et permettrait ainsi au fer alimentaire d'accomplir son rôle normal en passant dans l'organisme comme à l'état physiologique. La production de H^2S qui dans certains cas pourrait être fort élevée, nécessiterait alors des quantités de saturant adéquates.

Le fer serait donc un simple absorbant des sulfures et agirait en maintenant l'intégrité de composition du fer organique des aliments. Selon MANQUAT (*Thérapeutique*, v^e éd. p. 1056), c'est toujours l'idée mère de TROUSSEAU et PIDOUX qui se demandent si le fer, en tant que tonique, ne met pas l'organisme dans de telles conditions qu'il pourra prendre dans les aliments ce qu'il lui faut pour la reconstitution des globules.

Cela explique en outre (POUCHET, *Précis de Pharmacologie*, p. 665), comme nous le disions plus haut, l'utilité de l'emploi de quantités si considérables de préparations martiales en comparaison de la quantité si minime de fer à épargner ; car il faut des proportions notables de composés ferrugineux pour fixer les produits résultant des fermentations anormales et les empêcher de s'attaquer au fer que l'on pourrait qualifier de *vital*.

WOLTERING (1895), reproduit par M. CHASSAING (*Dict. de Physiol. de RICHET, Art. Fer*), combat cette théorie en faisant remarquer dans le cas d'affirmative que le manganèse en présence de H^2S ou des sulfures pourrait remplir un rôle analogue, ce qui n'est pas.

Nous répondrons à ceci qu'il faut peut-être envisager, à côté de l'action saturante du fer par H^2S , ses autres rôles récemment mis en évidence et lumineusement exposés par M. LAMBLING, notamment en tant que co-diastrases (c'est-à-dire accélérateurs en ce qui concerne le fer) de l'action diastasique normale. (LAMBLING, *Précis de Biochimie*, 1911, p. 93.)

Cette hypothèse de la non absorption des composés salins mérite, à notre point de vue, par les réflexions intéressantes qu'elle suggère, de nous arrêter un instant.

a. — *Discussion relative aux différents modes de restitution éventuels du métal en dehors du fer médicamenteux usuel.* — Puisque dans ce cas le fer alimentaire normal est dérivé de sa destination primitive par suite de l'exagération de la production des sulfures de l'intestin, on pourrait en dehors du traitement par le fer médicamenteux usuel, c'est-à-dire par le fer à l'état métallique ou salin, on pourrait, disons-nous, discuter la question de la restitution du métal par l'un des trois moyens suivants :

1° Par une suralimentation considérable qui apporterait l'excédent de fer nécessaire ;

2° Par l'introduction dans l'organisme de ferrugineux naturels tels que l'hémoglobine ou l'hématogène sous sa forme pure ;

3° Par l'ingestion de composés à fer dissimulé ou mieux de protéiques ferrugineux possédant une teneur en fer suffisamment forte, et surtout *dépourvus de soufre* (origine de H_2S) dans leur molécule.

Le premier moyen est à rejeter, semble-t-il, dans la plupart des cas. IMMERMANN, de Bâle, en réponse à BUNGE, qui prétendait que le fer des aliments suffit, lui objecte que si le fer alimentaire normal, à l'exclusion de toute préparation pharmaceutique, pouvait suffire pour compenser l'appauvrissement du sang en hémoglobine chez les chlorotiques, on ne s'explique guère que les malades riches, se trouvant dans les meilleures conditions au point de vue de l'abondance et de la variété de la nourriture, ne puissent guérir par le seul fait du régime alimentaire. (*13^e Congrès de Médecine interne, à Munich, 2-5 avril 1895.*)

D'autre part, selon le même auteur, l'amélioration rapide éprouvée par les malades au repos ne s'y maintient pas malgré une nourriture abondante, à moins

d'adjoindre au régime alimentaire une médication appropriée.

Nous ajouterons, qu'en théorie, des fermentations anormales occasionnant déjà une production exagérée de H^2S ou de sulfures alcalins dans un organisme défectueux sujet à des troubles digestifs constants, la quantité de sulfures produits serait fonction, par conséquent, de la quantité d'albumine introduite, et s'il augmentait avec l'ingestion de nouveaux protéiques le fer, selon nous, devrait être décomposé en quantité correspondante sans aucun profit pour l'organisme.

Le deuxième moyen, s'il semble rationnel à première vue n'est pas d'une application pratique en ce qui concerne l'*hématogène*, substance coûteuse, difficile à préparer et relativement peu riche en fer (0.29 0/0). Quant à l'hémoglobine, sa faible teneur en fer (0.40 0/0), la difficulté de sa conservation, la résistance du noyau hématique aux agents normaux de la digestion, comme nous le verrons plus loin, en font un agent d'efficacité douteuse. Enfin ces deux produits contiennent également dans leur molécule du soufre qui, s'il est mis en liberté en présence des réducteurs de l'intestin pathologique, peut également former des sulfures absorbants.

b. — *Raisons qui dans cette hypothèse justifient de l'emploi du Ferrovose.* — Reste le troisième moyen : ingestion d'un protéique *non sulfuré* contenant le fer en proportion *relativement forte* (5 0/0) à l'état parfaitement mais *non trop fortement dissimulé*, soluble *à la fois* dans les *acides* et les *alcalis faibles*, c'est-à-dire indifféremment, par conséquent dans l'estomac ou l'intestin (*physiologique* ou *pathologique*), comme c'est le cas pour le **Ferrovose**. Ne peut-on supposer que, théoriquement tout au moins, un tel produit ne remplisse les conditions voulues de l'aliment ferrugineux idéal dont le faible volume sera en rapport avec le léger supplément d'effort digestif qu'il convient seulement de réclamer à l'organisme malade ?

2° OPINIONS EN FAVEUR DE L'ABSORPTION. — Ceci dit, il faut convenir néanmoins, que pour beaucoup d'autres auteurs, notamment pour RABUTEAU, BISTROW, de Saint-Petersbourg, G. LEWALD, NASSE, WILD, KUNCKEL, WOLTERING, qui auraient effectué des expériences concluantes, et la plupart des cliniciens qui se basent sur les résultats thérapeutiques obtenus, l'absorption et l'assimilation du fer sous toutes ses formes ne feraient aucun doute.

B,— *Sous quelle forme y a-t-il pénétration et absorption du fer, et comment s'opère cette pénétration ? Opinions.*

1° INCERTITUDE DE LA RÉSORBABILITÉ DU FER INORGANIQUE. — D'après ABDERHALDEN, la résorbabilité du fer inorganique, (travail effectué dans le laboratoire de BUNGE en 1900) introduit par la bouche est restée jusqu'à présent non résolue pour de petites doses ; pour de fortes doses on doit admettre la résorption partielle.

2° PÉNÉTRATION DANS L'ÉCONOMIE, A L'ÉTAT DE « FER DISSIMULÉ » DU FER INGÉRÉ SOUS UNE FORME QUELCONQUE. — D'après M. DASTRE (*Dictionnaire de Physiologie de Richet*, art. Fer), le fer exécute dans l'organisme un cycle. Il ne pénétrerait pas à l'état de sels, mais de **composés** à fer dissimulé introduits ou formés au préalable dans l'intestin, tels que les nucléo-albumines ferrugineuses et les hématogènes ; les formes intermédiaires à l'état salin et à l'état alimentaire telles que *ferratine*, *ferrine* (et par suite **Ferrovose**) permettraient vraisemblablement une absorption plus ou moins parfaite.

Ayant ainsi pénétré, le fer circule dans le sang. Il se fixe presque aussitôt dans les tissus, particulièrement dans le foie, où il est appelé à remplir les différentes fonctions (hématique, d'oxydation, de catalyse, de codiastases) dont il a été parlé page 16.

3° PÉNÉTRATION PAR EFFRACTION DU FER MINÉRAL. — Signalons en passant une hypothèse curieuse d'après laquelle le fer minéral pénétrerait dans le torrent circulatoire par effraction.

Cette hypothèse a été formulée comme conséquence de l'expérience suivante, de HAMBURGER :

a. — *Expérience confirmative de Hamburger.* — Dans une première période préparatoire de 12 jours, un chien de 8 kilogs reçut quotidiennement 300 gr. de viande.

Pendant ces 12 jours, l'élimination par les urines se maintint sensiblement au taux de 3,6 mmgr. par jour. L'animal se trouvait, en ce qui concerne l'absorption et l'élimination du fer, en état d'équilibre physiologique.

Immédiatement après, et durant une période de neuf jours, on ajoute chaque jour aux 300 gr. de viande 49 mmgr. de fer sous la forme de sulfate ferreux, puis durant quatre jours encore l'animal continua de recevoir les 300 gr. de viande par jour, mais sans addition de sels ferreux.

L'analyse fit retrouver tant dans l'urine que dans les fèces la presque totalité du fer ingéré, aussi bien celui contenu dans la viande que dans le sel de fer ; mais la variation de la teneur en fer des urines nous intéresse seule pour échafauder l'hypothèse susnommée (1).

Durant ces treize jours, les urines renfermèrent en moyenne par jour :

1° Pendant l'administration du sel de fer, durant les six premiers jours : 3,6 mmgr. ;

Durant trois jours suivants : 5,6 mmgr.

2° Après cessation de l'administration du sel de fer :

Durant les trois premiers jours : 5,6 mmgr. ;

Durant le quatrième jour : 3,2 mmgr.

On voit donc que pendant l'administration du sulfate ferreux, l'élimination du fer par les urines est restée durant les six premiers jours au même taux qu'auparavant, soit 3,6 mmgr. par jour ; qu'ensuite elle s'est élevée durant six jours de 2 mmgr. seulement mais d'une manière positive pour retomber peu à peu au chiffre normal, trois jours après la cessation de l'administration du sel de fer.

Dans une deuxième expérience conduite de la même manière, HAMBURGER obtint des résultats analogues.

Ce fait semblerait démontrer que l'absorption n'eut lieu que six jours après le début de la médication ferrique.

b. — *Conclusions de Kobert.* — C'est un point important. KOBERT rapporte, en effet, que l'administration de doses massives de fer provoque une inflammation des muqueuses stomacale et intestinale et qu'à

(1) Hamburger, Zeitsch. Phys. Chem., T. II, p. 191, 1879.
Socin, ibid, T. XV, p. 97, 1891.

ce moment *le fer passe en quantité notable* dans les urines.

Dans des expériences en collaboration avec CAHN, relatives à l'absorption du manganèse, ces deux auteurs ont surpris le même mécanisme avec la plus grande netteté ; (*le manganèse n'apparaît dans les urines que lorsque le sel administré a commencé à irriter et à désorganiser la muqueuse*).

On voit que ces faits conduisent à une interprétation très naturelle des résultats de HAMBURGER, qui n'a noté d'absorption sensible qu'au sixième jour.

Selon KOBERT (1), le départ d'un surplus de fer par les urines *presqu'aussitôt* l'ingestion d'un ferrugineux constituerait donc un *signe précieux* pour la démonstration d'une *absorption* à condition bien entendu que ce surplus soit *sensible* et qu'il dépasse les variations physiologiques et l'amplitude des erreurs possibles.

c. — *Application des conclusions de Kobert au Ferrovoxe : passage rapide du fer constaté dans les urines, donc absorption sans effraction. Discussion.*

— Or nous verrons en ce qui concerne le **Ferrovoxe** que le dosage du fer de l'urine chez un des malades que nous avons soumis au traitement par cet agent, nous révèle les particularités suivantes :

Dosage du fer avant tout traitement :

par litre d'urine	par 24 heures
1mmgr.8	6mmgr.

Dès le *lendemain* de l'ingestion du **Ferrovoxe** et jours suivants :

	par litre	par 24 heures
1 ^{er} jour....	5mmgr.6	12mmgr.3
2 ^{me} »	3mmgr.7	8mmgr.5
3 ^{me} »	5mmgr.5	16mmgr.5
4 ^{me} »	4mmgr.	11mmgr.
To'al....	18mmgr.8	48mmgr.3

Moyenne quotidienne :

par litre	par 24 heures
4mmgr.7	12mmgr.1

(1) Rapporté par Lambling, *Revue Générale des Sciences*, T. III, 1892, p. 227).

Augmentation de l'excrétion quotidienne en fer comparativement à l'urine normale :

par litre	par 24 heures
2mmgr.9	6mmgr.4

C'est-à-dire plus du double de l'excrétion normale.

En nous référant à l'opinion de KOBERT, il apparaîtrait donc que le **Ferrovose** serait absorbé sans délai.

Il est juste d'ajouter que selon M. LAPICQUE, le fer ingéré (LAMBLING, *Pr. de Biochimie*, 1910, p. 439) en combinaison minérale ou organique est effectivement absorbé en partie par la surface intestinale ; mais comme ce fer se rendant tout d'abord dans le foie qui le retient, ne pénétrerait que *lentement* dans le sang, le rein n'entrerait pas en jeu, comme lorsqu'il y a injection brusque de fer dans les veines, et la quantité de ce métal dans l'urine resterait réduite aux traces habituelles.

L'intestin seul éliminerait le surplus du fer non retenu par l'organisme.

Mais d'autre part, la question de la présence du fer dans l'urine après l'ingestion de ce médicament ayant été résolue par TIEDMAN et GMELIN, KOLLIKER, MULLER, WALTER, KUNBERG, DAMASKIN, SOCIN, autrement que ne l'avaient fait BECQUEREL, HAMBURGER et JEHRING, l'élimination de cette substance par l'urine, dans les *premières heures* qui suivent l'ingestion du fer serait *plus importante* qu'on ne l'aurait cru. (MANQUAT, *Thérap.*, V^e éd., T. I, p. 1055.)

En présence de l'opinion divergente de ce dernier groupe et de celle de M. LAPICQUE, l'hypothèse conserve à nos yeux toute sa valeur et nous autorise à maintenir nos conclusions en ce qui concerne le **Ferrovose** dont l'absorption (*par voie intestinale*) est non seulement *positive*, comme nous le verrons plus loin, mais pour le moins *incomparablement plus rapide* que celle du fer à l'état salin.

4° ABSORPTION PARTIE A L'ÉTAT SALIN, PARTIE A L'ÉTAT ORGANIQUE. — D'après SCHERPF (cité par MANQUAT, *Thérap.*, V^e éd., T. I, p. 1060), le protochlorure de fer,

aboutissant de la plupart des ferrugineux, se trouverait dans l'estomac en présence de la peptone et de l'albumine en milieu acide; ce milieu n'étant pas favorable à une combinaison organique, le protochlorure passe en partie dans le sang, milieu alcalin où il se combine avec l'albumine et l'alcali en donnant lieu à la formation d'un albuminate alcalino-ferreux soluble. C'est sous cette forme que l'hémoglobine s'en emparerait. Quant à la partie qui n'est pas absorbée par l'estomac, elle passerait dans l'intestin, milieu alcalin où elle formerait un albuminate ou un peptonate double alcalino-ferreux qui serait absorbé.

Cette théorie, au moins en ce qui concerne la deuxième phase, est éminemment favorable à l'usage des composés ferreux alimentaires, surtout à ceux qui, comme le **Ferrovose**, sont *solubles à la fois en milieu acide et en milieu alcalin* et réaliseraient ainsi avant la lettre l'état auquel doit les amener le travail digestif, travail d'autant plus laborieux qu'il s'agit d'un organisme touché par la maladie.

5° ABSORPTION DU FER ORGANIQUE CONSTATÉE LE LONG DU TUBE DIGESTIF. — *Le fer organique est absorbé le long du tube digestif.* C'est ce qui ressort d'abord de ce fait bien connu que nos aliments habituels qui contiennent tout leur fer sous cette forme suffisent à assurer le ravitaillement en fer de l'organisme. D'ailleurs cette absorption ainsi que nous le verrons dans quelques instants, a été démontrée aussi chez des animaux rendus anémiques par une alimentation pauvre en fer et qui recevaient ensuite avec cette même alimentation diverses substances ferrugineuses et notamment des combinaisons organiques du fer. (LAMBLING, *Pr. de Biochimie*, p. 411).

Ici on a constaté ce fait important que si l'on fait ingérer du lait à un animal (rat) les parois intestinales ne donnent aucune réaction du fer avec le sulfure d'ammonium; cette réaction apparaît au contraire lorsqu'on ajoute au lait de l'hématine ou de l'hémoglobine. On doit conclure de là que l'absorption de l'hématine a été précédée ou accompagnée d'une séparation

du fer, ou du moins d'un changement dans le mode de liaison de ce métal (1). Cette absorption a surtout lieu au niveau du duodénum, tandis que le gros intestin est, au contraire, pour le fer une surface d'élimination, ainsi qu'il ressort des expériences de MACALLUM, de GAULE, de HOCHHAUS et QUINCQUE, de SWIRSKI, d'après les observations de HOFFMAM chez l'homme (1898) et celles même d'ABDERHALDEN (1900). (MANQUAT, *Thérapeutique*, page 1060.)

6° ABSORPTION ET ASSIMILATION EN CE QUI CONCERNE LE **Ferrovose**, SUIVANT UN PROCESSUS ANALOGUE A CELUI DES PROTÉIQUES EN GÉNÉRAL. — Enfin, d'après M. HILD, étant donné l'état de la science actuelle en ce qui concerne la transformation des albuminoïdes dans l'organisme, et leur dégradation en acides aminés et polypeptides plus ou moins simples jusqu'à un degré déterminé, selon que la nature du protéique introduit se rapproche plus ou moins de ceux de l'organisme considéré, il est logique de supposer relativement aux ferrugineux dissimulés, en général, et au **Ferrovose** en particulier (objet principal de notre travail), que ces composés étant dans le même état que le fer de nos aliments, c'est-à-dire combinés à des albuminoïdes plus ou moins éloignés de la spécificité, il est logique d'admettre, disons-nous, que la digestion de ces produits soit susceptible, de même que pour les autres protéiques, de les dédoubler en un nombre quelconque de polypeptides plus ou moins simples, voire d'acides aminés qui seront assimilés, et que le fer à ce moment sera devenu également disponible sinon assimilable.

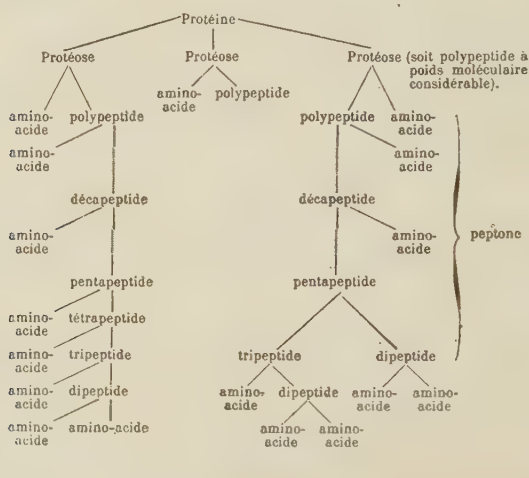
De plus, l'effet produit aura été, tout au moins en raison de la longueur même de cette décomposition, de *retarder le plus possible* la séparation du fer dans l'intestin et par suite la perte par les fèces.

Quant à la forme sous laquelle il peut être assimilé dans l'intestin, si nous ne la connaissons pas, on peut

(1) Il convient de remarquer à ce propos que le fer étant très fortement lié aux autres éléments dans la molécule hématine, s'il peut en être séparé par les moyens usuels de l'organisme, une combinaison ferrugineuse à fer dissimulé lié moins fortement, telle que les hémato-gènes ou le **Ferrovose**, par exemple, devra céder son fer, et partant s'absorber beaucoup plus facilement.

néanmoins supposer que les acides aminés et les polypeptides qui ont également une extrémité acide peuvent rester combinés au fer et l'entraîner dans leur assimilation.

Le tableau ci-dessous (emprunté à M. Arthus, *Précis de Chimie Physiologique*, 1909, p. 90) qui n'a d'ailleurs qu'une valeur théorique, représente les stades successifs de la transformation protéique telle qu'on la conçoit à l'heure actuelle.



XI. — Démonstration expérimentale de l'absorption du fer sous sa forme dissimulée ou alimentaire.

Avant d'aborder l'étude proprement dite du **Ferrovose** nous voulons indiquer plusieurs expériences effectuées comparativement avec des composés à l'état salin et à l'état dissimulé, afin d'étayer avec le plus de force possible le résultat de nos observations. Nous prendrons successivement quelques exemples relatifs à l'action de l'hématogène, de la ferrine, de la ferratine, de l'hémoglobine-hématine.

I. **Hématogène.** — Deux expériences faites sous la direction de BUNGE :

1° La première consiste à faire absorber à des chiens

une grande quantité de jaunes d'œufs et à constater le passage du fer dans les urines.

Un chien dont l'urine ne renfermait avant l'ingestion de jaune d'œuf que des traces de fer, en ingère en 2 jours 2 k. 1/2 renfermant 180 milligrammes de fer. Or 800 centim. cubes d'urine rendue consécutivement à cette ingestion et qui d'ordinaire n'en contenait que des traces inappréciables, en fournit 12 mmg. (1).

Les fèces en contenaient 50 mmg. à l'état organique et 103 mmg. à l'état inorganique, soit en tout 163 mmg. Donc un déficit insignifiant.

2° La deuxième série d'épreuves consiste à alimenter des animaux (souris) avec des rations exemptes de fer ou contenant ce métal à différents états. Dans le cas où le métal était sous forme de nucléo-albumine ferrugineuse, la ration a permis à l'animal de vivre ; dans les autres cas les animaux ont succombé.

La base de la ration était un gâteau fait avec des aliments exempts de fer : albumine du sérum, graisse de lard, sucre, amidon, cellulose. Quelques souris étaient soumises à ce régime. A d'autres on ajoutait un gramme de fer (sous forme de perchlorure) pour 100 de gâteau, de l'hémoglobine, ou du jaune d'œuf.

Dans les trois premiers cas (matières organiques sans fer, perchlorure, hémoglobine), les animaux moururent du 27^e au 32^e jour ; seuls les animaux ayant reçu de l'hématogène survécurent plus de 3 mois.

C'est à la suite de ces expériences que BUNGE, au 13^e Congrès de Médecine interne, à Munich, 2-5 avril 1895, affirma que l'*hématogène*, qu'il considère comme une nucléo-albumine, étant moins stable que l'hématine, assure dans l'organisme animal la régénération de l'hémoglobine, ainsi qu'il résulte des expériences précitées sur les souris qui purent être maintenues en vie et en parfaite santé avec ce seul élément d'alimentation.

Ajoutons que M. POUCHET déclare (*Précis de Pharmacologie*, p. 663-664) que l'*hématogène* de BUNGE constitue la forme la plus parfaite des ferrugineux au

(1) *Zeitsch. für Phys. Chem.*, Bd XV, p. 193.

point de vue de leur assimilation et de leur utilisation ultérieure.

II. *Ferrine*. — Les expériences de MM. DASTRE et FLORESCO portèrent sur des invertébrés, parmi lesquels des escargots. Ces animaux furent nourris de diverses rations pauvres en fer ou exemptes de ce métal, de navets, de cellulose (papier filtre imbibé de sucre) ; on ajoutait à ces rations différents sels de fer, citrates, phosphates, tartrates, ou de la *ferratine* ou de la *ferrine*. C'est seulement dans ces derniers cas qu'on a trouvé une légère augmentation de fer dans le foie (1).

III. *Ferratine*. — Expérience de MARFORI (2). — Une petite chienne est soumise au régime lacté durant 15 jours après une purgation préalable au sulfate de magnésie ; puis on lui donne de la *ferratine* à dose fractionnée durant deux jours. On trouve :

Fer administré	140 mmg.
Fer retrouvé dans le contenu gastro intestinal	104 mmg.
Fer absorbé	36 mmg.

soit 25 0/0.

Dans une seconde expérience, on trouve 11 0/0.

Dans une troisième, on trouve 30.37 0/0.

Ces expériences démontrent que la *ferratine*, même chez les animaux dont les conditions de santé au point de vue tube digestif peuvent être considérées comme tout à fait normales, est absorbée en notable quantité.

Quant aux inconvénients susceptibles de résulter d'un emploi prolongé de la *ferratine*, MARFORI l'a administrée pendant plus d'un mois (2 à 3 gr. par jour) à un chien de 10 kilogr. Le chien eut toujours bon

(1) *Dict. de Phys.* de Richet, Art. Fer (Dastre).

(2) *Archives Italiennes de Biologie*, 1895, p. 63.

appétit et augmenta de poids. SALKOWSKI (1) montra que chez les lapins nourris avec de la *ferratine*, la teneur du foie en fer augmente de 33 0/0. SCHMIEDEBERG du reste considère que la *ferratine* est absorbée directement et mise en réserve dans les organes.

IMABUCHI détermine la quantité de fer contenue dans le foie des lapins normaux et des lapins soumis au traitement de la *ferratine*.

Il confirme pleinement le travail de SALKOWSKI en montrant chez ces animaux une augmentation de fer dans le foie atteignant à peu près un tiers de la valeur normale. HONIGMAN (2), dans deux cas, après absorption de *ferratine*, ne retrouve que des traces de fer dans le contenu gastro-intestinal et les fèces ; il en conclut à l'absorption de la *ferratine*.

IV. Hémoglobine-Hématine.

D'après CLOETTA (3), l'hémoglobine et l'hématine ne se comportent pas comme la *ferratine*. Dans une première expérience, il retrouve dans les matières toute la quantité introduite dans l'économie comme fer hématine. Dans une autre, il avait introduit sous cette forme (*hémoglobine*) 82 mmg. 2 de fer et en retrouva 84,3 dans le contenu intestinal. Il en conclut que le fer du sang ne serait pas davantage résorbé que le fer inorganique.

D'après SCHMIEDEBERG (4), on peut penser qu'il existe une façon différente de se comporter du fer alimentaire ou de la *ferratine* d'une part, et du fer du sang ou des préparations inorganiques d'autre part. Il serait possible que le fer provenant de l'alimentation ou de la *ferratine* soit accumulé dans des organes du corps après la résorption, parce que le fer absorbé sous forme inorganique est très rapidement éliminé dans l'intestin.

(1) Imabuchi: Ueber der Eisengehalt der Leber, nach Verfütterung von Ferratin (*Zeitsch. für Physiol. Chemie*, vol. LXIV, p. 10-16).

(2) *Ergebnisse der Phhysiologie*, 1906, p. 715 et suiv.

(3) *Ergebnisse der Physiologie*, 1906, p. 715 et suiv.

(4) *Ergebnisse der Physiologie*, 1906, p. 715 et suiv.

Selon MARFORI et SCHMIEDEBERG, la teneur en *ferratine* du foie varie avec l'alimentation.

MARFORI durant un mois a effectué des saignées successives sur un chien et a constaté que la *ferratine naturelle* a fini par disparaître et aurait été par conséquent utilisée pour former du sang.

L'animal avait été nourri avec des aliments ne contenant que peu ou pas de fer tels que albumine et graisse.

Mêmes oscillations chez l'homme sur les données de VAY et QUINQUE.

Enfin, en ce qui concerne encore l'hémoglobine, MM. HAYEM et LUZ lui reprochent de se putréfier dans l'intestin. (MANQUAT, *Thérapeutique*, T. I, V^e éd., p. 1076.)

L'hématine, d'autre part, qui représente seulement les quatre centièmes de l'hémoglobine et possède par suite une teneur très élevée en fer (10 à 12 0/0) n'est guère attaquable que par les acides concentrés. En outre, la trypsine n'aurait pas d'action sur cette substance qu'elle sépare de l'hémoglobine en peptonisant la partie albuminoïde de la molécule, c'est-à-dire la *globine* qui représente les 96 autres centièmes. (*Dict. de Physiol.* de RICHET, p. 342, Art. *Hématine*. D^r NOLF, de Liège.)

Ces faits contribueraient à expliquer la difficile résorbabilité du fer hématique et corroboreraient les résultats négatifs des expériences sus-indiquées. (Expériences comparatives de BUNGE, de CLOETTA, opinion de SCHMIEDEBERG.)

XII.— Conclusions favorables au fer alimentaire (*Hémoglobine exceptée*).

En définitive, il reste à peu près acquis :

1° Que tous les ferrugineux ou presque sont actifs dans des limites ou avec des inconvénients variables ;

2° Que l'absorption du fer à l'état salin reste sujette à de nombreuses controverses ;

3° Que le fer aliment réalise la forme d'assimilation la plus parfaite ;

4° Que le fer *hématogène* (combinaisons ferrugineuses isolables des aliments) et celui qu'il est possible d'isoler des organes où il se trouve en combinaison assez lâche quoique dissimulée (ferrine et ferratine naturelle) doit théoriquement jouir de propriétés identiques ;

5° Que les composés de laboratoire identifiés avec les précédents doivent présenter les mêmes avantages ; et c'est le cas pour la *ferratine* de laboratoire par exemple, considérée par M. DASTRE, par SCHMIEDEBERG et MARFORI comme analogue à divers principes ferrugineux naturels que l'on rencontre dans le foie.

XIII.— Raisons théoriques qui par analogie militent plus spécialement en faveur du *Ferrovose*.

Rien ne s'oppose donc à admettre théoriquement parlant que le **Ferrovose**, substance à fer dissimulé, obtenu en partant de l'albumine d'œuf et de l'hydrate ferreux, ne soit parfaitement absorbable et assimilable à l'égal du fer aliment. Mais si nous ajoutons que le fer contenu dans ce produit y existe à l'état ferreux, toujours préférable comme nous l'avons vu à la forme ferrique qui semble être celle du fer de la ferratine de laboratoire ; si, d'autre part, la teneur en fer est telle qu'un gramme de **Ferrovose** représente l'équivalent de 15 grammes d'*hématogène* ou environ 80 jaunes d'œufs (1), nous pouvons hardiment conclure que nous nous trouvons en présence d'un agent thérapeutique de premier ordre qui doit au plus haut point présenter le maximum d'avantages des ferrugineux et leur minimum d'inconvénients.

Il convient à ce propos de citer ce passage d'une leçon de M. le P^r ROBIN, concernant les ferrugineux organiques : « M. A. LEFÈVRE a montré qu'on pouvait combiner le fer à la matière albuminoïde par substitu-

(1) 200 jaunes d'œufs représenteraient environ 34 gr. d'hématogène, soit 102 mmg. de fer. (*Dictionnaire de Physiologie* de Richet, art. hématogène.)

tion à une certaine quantité de soufre, et j'ai pu m'assurer que ces préparations (ferrugineux organiques) étaient incomparablement plus actives que les sels de fer minéraux » (1)

Nous étudierons successivement le **Ferrovose** au point de vue chimique, puis au point de vue clinique.

(1) Extrait du *Bulletin général de Thérapeutique*, p. 372-373. (Leçon de Clinique thérapeutique, par A. Robin. — Septembre 1904, 73^e année.)

CHAPITRE II.

Etude Chimique du “ **Ferrovose** ”

Nous nous bornerons à reproduire les explications qu'ont bien voulu nous fournir MM. LEFÈVRE et HILD qui ont découvert cette très intéressante substance et auxquels nous laissons la parole :

« Le **Ferrovose**, combinaison organique de fer et de produits dérivés de l'albumine d'œuf (ovalbumose) d'où son nom, est un ferro alcali albumine que nous avons lieu de croire entièrement assimilable.

« Ce produit est très semblable et probablement même identique aux produits ferrugineux naturels que l'on rencontre dans l'organisme et qui se trouvent dans nos aliments.

« Obtenu comme il est dit en partant de l'albumine d'œuf de poule, il contient le fer à l'état ferreux (1), ce qui est fort important comme on le verra tout à l'heure.

« La première combinaison albuminoïde ferrugineuse qui ait été signalée autre que l'hémoglobine est l'hématogène de BUNGE ; mais l'hématogène est un corps rare, difficile à préparer et à conserver, très coûteux par conséquent, et qui pour ces diverses raisons ne saurait entrer dans la thérapeutique.

« Le foie et la rate où s'accomplissent l'hématopoïèse, contiennent des substances analogues (*ferrine*, *ferratine*). Il semble qu'avant de se transformer en hémoglobine, le fer aille se fixer à l'état de combinaison albuminoïde, dans ces deux organes, d'où l'organisme, suivant ses besoins, le tirera pour en fabriquer des globules sanguins.

(1) On distingue 2 sortes de combinaisons ferrugineuses : les combinaisons ferriques ou au maximum, dont le prototype est par exemple le perchlorure de fer, les autres dites ferreuses ou au minimum, comme le protoxalate ou le sous-carbonate de fer, base des vieilles pilules de Vallet qui ont constitué jadis une des moins mauvaises préparations ferrugineuses.

« On sait avec quelle rapidité se réparent les pertes sanguines ; quelques jours après une forte saignée, le sang a souvent repris la teneur en hémoglobine qu'il avait auparavant. Mais si on répète plusieurs fois cette expérience sur un chien, on constate que son foie et sa rate ne contiennent plus de fer en quantité appréciable ; celui qu'ils contenaient ayant été employé à réparer les pertes sanguines et à refaire l'hémoglobine nécessaire. (DASTRE, *Dict. de Phys. de RICHET*, Art. Fer.)

« Les matières ferrugineuses du foie et de la rate ; celles du foie surtout, s'obtiennent assez facilement en traitant du foie haché frais par une solution alcaline très étendue (un demi à un pour mille). On filtre et on neutralise par un acide étendu également. Il se précipite des flocons d'un brun grisâtre assez riche en fer. Ces flocons sont solubles dans les alcalis, insolubles ou peu solubles dans l'eau, moins encore dans les acides très étendus ; ils se redissolvent dans les acides un peu plus concentrés. Le fer n'y est pas facilement décelable par les réactifs ordinaires.

« SCHMIEDEBERG (de Strasbourg) a décrit un procédé qui permet de préparer une matière (*ferratine*) sinon analogue, au moins déjà assez voisine. Il chauffait de l'albumine en solution alcaline, avec un sel de fer en présence d'un corps comme l'acide citrique ou l'acide tartrique qui empêchent la précipitation de l'oxyde ferrique formé par l'action de la soude ou de la potasse sur le sel de fer.

« En saturant l'alcali, il obtenait la précipitation de flocons brun rouge, solubles dans les alcalis, se précipitant par les acides, et dans lesquels le fer n'était pas non plus décelable par les réactifs ordinaires. Ces corps paraissent contenir le fer à l'état *ferrique*.

« En les soumettant à la digestion artificielle par la pepsine chlorydrique, nous avons fait une remarque assez curieuse. Le fer qui, au début, paraissait être à l'état de combinaison ferrique, se retrouvait à la fin de la digestion, à l'état de combinaison *ferreuse*. Il y avait eu réduction, le fer de l'état maximum était passé, comme disent les chimistes, à l'état minimum.

« Nous avons alors compris, ainsi qu'il a été dit

plus haut, pourquoi les vieilles pilules au sous-carbonate ferreux donnaient souvent de meilleurs résultats que bien des préparations plus complexes ; c'est qu'elles présentaient à l'estomac le fer dans l'état où la digestion l'amène d'elle-même : à l'état *ferreux*. Et nous nous sommes proposés de trouver une combinaison albuminoïde ferrugineuse contenant à l'avance le fer à *ce même état*, à seule fin d'éviter à l'estomac un travail chimique parfaitement inutile.

« Malheureusement, les combinaisons ferreuses sont instables, elle absorbent l'oxygène de l'air pour repasser à l'état ferrique et il faut opérer soit complètement dans le vide et à l'abri de l'air, soit en présence de matières réductrices (toutes choses possibles au laboratoire, mais infiniment plus difficiles lorsqu'il s'agit de préparer des quantités appréciables de produit).

« Nous avons fini cependant par résoudre la question et ce composé qu'à raison de sa double origine (fer et ovalbumose) nous avons dénommé **Ferrovose** nous paraît, en raison de la similitude de ses propriétés physico-chimiques, très semblable et peut-être même *absolument identique* aux matières ferrugineuses extraites du foie.

« Soluble dans les solutions *alcalines faibles*, il s'en précipite par neutralisation sous forme de flocons bruns grisâtres. Il est soluble dans l'ammoniaque faible, les carbonates de soude ou de potasse, le phosphate de soude, etc... Broyé avec de l'eau contenant du carbonate de chaux en suspension, il se dissout en dégageant de l'acide carbonique. C'est en somme une ferro alcali albumine.

« Traitées par le sulfhydrate d'ammoniaque, les solutions alcalines ne donnent pas de sulfure de fer. Quand on ajoute un peu de ce réactif à une solution de **Ferrovose**, on n'observe d'abord aucun changement, puis on voit peu à peu la solution devenir plus foncée. C'est seulement au bout de 24 heures qu'elle est devenue noire ; mais, même à ce moment, il ne se précipite pas de sulfure de fer, même à l'ébullition. Les choses se passeraient de toute autre manière s'il s'agissait

d'un mélange ou d'une combinaison de forme saline, car on aurait un précipité noir de sulfure de fer insoluble.

« Le **Ferrovose** se dissout également dans l'*acide chlorydrique dilué* à partir de un demi pour mille, ce qui fait qu'il est soluble *à la fois et dans l'estomac qui est acide par l'acide chlorydrique et dans l'intestin qui est alcalin comme on sait*. Ces solutions acides permettent de faire agir de nouveaux réactifs qui viendront, comme le sulfhydrate d'ammoniaque, montrer que le fer est bien engagé dans une combinaison organique.

« On sait, ainsi que nous l'avons dit plus haut (note de la page 9) que les trois réactifs les plus sensibles du fer sont: le ferrocyanure de potassium pour les sels au maximum, le ferricyanure de potassium pour les sels au minimum et le sulfocyanate de potassium qui, théoriquement, n'agit que sur les sels au minimum, mais est tellement sensible qu'il rougit pratiquement toutes les solutions ferrugineuses, car la moindre trace d'un sel ferrique suffit à provoquer la réaction.

« Voyons ce que donnent ces trois corps :

« 1° Le ferrocyanure de potassium devrait, s'il y avait un sel ferrique, donner un précipité bleu (bleu de Prusse). Si on l'ajoute à la solution chlorydrique de **Ferrovose** on a, au contraire, un précipité blanc, c'est la matière albuminoïde qui se précipite avec son fer combiné (1).

« 2° Le ferricyanure de potassium dans ces mêmes conditions devrait, lui aussi, donner un précipité **bleu**, s'il y avait un sel ferreux ; il précipite simplement en blanc la matière albuminoïde.

« 3° Le sulfocyanate de potassium qui décèle des millièmes de fer par une coloration rouge, précipite également en blanc.

« Ce n'est que plus tard que l'on voit, par suite de la décomposition chimique de la matière, ces différents précipités bleuir ou rosir.

« L'ensemble de ces diverses réactions nous auto-

(1) Le ferro cyanure de potassium en solution acide est en effet un des meilleurs précipitants des matières albuminoïdes.

rise bien à dire que le fer est entré dans la molécule albuminoïde et qu'il fait partie intégrante avec elle. Cet état n'a rien de commun avec celui des corps connus sous le nom de peptonates et qui sont beaucoup plus voisins des solutions salines.

« Le **Ferrovose** se comporte en tout et pour tout comme une matière albuminoïde quelconque. Il donne avec le sulfate de cuivre et la potasse, la réaction dite du biuret (1). Il subit, comme le blanc d'œuf ou la viande, la digestion pepsique pour donner de la peptone et des combinaisons ferreuses.

« Traité par la soude, il subit une sorte de peptonisation incomplète et donne des albumoses avec perte de fer, qui se sépare à l'état d'hydrate d'oxyde. De même, les solutions salines concentrées lui font subir à la longue, comme aux autres matières albuminoïdes, la pseudo digestion signalée par DASTRE.

« Quand on veut doser le fer, il faut absolument détruire le **Ferrovose**, soit par la calcination prudemment conduite, car le **Ferrovose** se gonfle comme toutes les matières albuminoïdes, soit en le détruisant par le procédé de KJELDHAL, avec l'acide sulfurique bouillant.

« Etant établi par ce qui précède que le **Ferrovose** est un albuminoïde ferrugineux soluble dans les alcalis et les acides affaiblis, insoluble dans l'eau même à 1/10 de NaCl, il rentre absolument dans la 10^e famille de la classification donnée par A. GAUTIER (*Cours de Chimie biologique*, p. 76) et dont les propriétés sont réunies par l'auteur comme suit :

« Albuminoïdes insolubles provenant de l'action des alcalis sur les albumines naturelles. Les alcali albumines sont solubles dans les alcalis affaiblis d'où les précipitent les acides étendus (même CO²) sans les redissoudre, à moins qu'ils ne soient en grand excès. Elles sont insolubles dans les sels à réaction neutre.

(2) Rappelons cette réaction : Lorsqu'on traite les substances albumineuses ou leurs solutions par un très grand excès d'une lessive concentrée d'alcali caustique fixe (soude, potasse) et par une très petite quantité d'une solution très diluée de sulfate de cuivre, la substance albumineuse ou la solution albumineuse se colorent en bleu violacé ou rosé.

Elles se dissolvent dans les carbonates alcalins et souvent dans les phosphates.

« Cette alcali albumine dérivée du blanc d'œuf se prépare comme l'indique A. GAUTIER (*Cours de Chimie biologique*, p. 134), avec cette particularité qu'on soumet à l'hydrolyse alcaline non l'albumine d'œuf elle-même, mais l'albuminate ferreux. Cet albuminate s'obtient en dissolvant à l'abri de l'air dans l'albumine d'œuf, de l'hydrate ferreux.

Après l'hydrolyse, la précipitation se fait absolument de même en neutralisant l'alcali par un acide et en ajoutant un petit excès de cet acide ; mais avant de précipiter, on sépare par filtration, une certaine quantité de sulfure de fer qui s'est formée aux dépens du soufre de l'albumine. Ce soufre s'est séparé d'abord à l'état de sulfure alcalin comme d'habitude, mais une quantité proportionnelle du fer contenu dans l'albumine a été naturellement précipitée par ce sulfure. La majeure partie du fer de l'albumine initiale a passé dans les molécules albuminoïdes plus simples produites par l'hydrolyse avec élimination de soufre : il s'est produit en même temps des albuminoïdes encore plus simples : albumoses, propeptones et peptones qui ne sont pas précipités par l'addition d'un acide comme l'alcali albumine et qui sont éliminés par filtration. Donc dans ces conditions, le produit ferrugineux obtenu est uniquement constitué par une alcali-ovalbumine bien différente de l'albuminate initial, d'abord comme albumine, ensuite comme composé ferreux. Dans l'albuminate, le fer est décelable par les procédés habituels et peut être précipité intégralement par le sulfhydrate d'ammoniaque ; dans le **Ferrovose** le fer est masqué et il faut détruire la molécule albuminoïde pour le retrouver et le caractériser, ainsi que nous l'avons dit plus haut. »

CHAPITRE III.

Expérimentation Clinique du “ **Ferrovose** ”

Il nous reste maintenant à parler de l'expérimentation clinique et à commenter les résultats qu'elle nous a fourni sur trois sujets anémiques des plus intéressants, et chez lesquels cette anémie dérivait de trois causes différentes.

OBSERVATION N° 1. — **Chloro-Anémie.**

La nommée D..., Marie, âgée de 20 ans, domestique, entrée le 18 octobre 1910, salle Axenfeld, lit n° 18, puis Gubler, lit n° 3.

Antécédents héréditaires. — Sans intérêt. Père et mère morts âgés, d'affection que la malade, leur unique enfant, ne peut préciser.

Antécédents personnels. — Les premières années de cette jeune fille se passèrent sans autre incident que la coqueluche vers 8 ans.

Elle fut réglée à 18 ans et durant tout son séjour à la campagne, qui se prolongea jusqu'à l'automne 1909, sa santé demeura excellente.

A cette époque, désireuse d'augmenter ses gages, elle vint à Paris et entra comme domestique dans une famille nombreuse.

Levée dès cinq heures du matin, couchée à 10 heures du soir, elle y fut soumise à de rudes fatigues et n'était nourrie, dit-elle, que médiocrement. Aussi peu à peu s'aperçut-elle que sa santé s'altérait.

La marche, naguère aisée, entraînait bientôt une lassitude extrême et c'est à bout de forces, raconte-t-elle, qu'elle se couchait. Le plus petit effort, la montée d'un escalier, étaient aussitôt suivis de palpitations, d'essoufflements.

Son appétit, jadis excellent, était devenu capricieux,

portant sur des mets quelque peu bizarres, tels que des salades fort vinaigrées, des crudités épicées. Les couleurs de son visage de campagnarde élevée au grand air s'étaient peu à peu effacées et avaient fait place à la pâleur. Ses règles, devenues irrégulières et peu abondantes, ne duraient guère que quelques heures. Par contre, une leucorrhée abondante tourmentait cette femme.

En raison de ces divers symptômes qui avaient sur l'état général un fâcheux retentissement, D..., Marie, absolument incapable de travailler, se décida à se faire admettre à l'hôpital Beaujon le 13 octobre 1910, dans le service de M. le Professeur A. ROBIN, salle Axenfeld, lit n° 18. Ultérieurement elle fut transportée salle Gubler, lit n° 3.

Examen. — Dès que nous sommes en présence de la malade, notre attention est attirée aussitôt sur la pâleur de cire que présentent ses téguments. Son visage en particulier a pris une teinte jaunâtre uniforme qui, à quelque distance, a des reflets verdâtres. Ses oreilles sont comme exangues et ses lèvres sont blanc bleu-tées. Tout le corps a sensiblement le même aspect. Détail à noter : les jambes ont leur apparence normale et ne sont pas œdématisées.

Appareil digestif. — La langue est blanche, saburrale ; l'estomac distendu clapote légèrement ; le foie est de volume normal.

De fait, la malade se plaint de ses digestions. L'appétit, très irrégulier, est surtout prononcé pour les crudités, les salaisons et pour certaines substances anormales comme le charbon. Les digestions sont lentes, pénibles, s'accompagnant de somnolences, de ballonnement, de lourdeurs de tête. Quelquefois vers 2 heures de l'après-midi éclatent des douleurs gastriques qui se calment par l'ingestion de quelques aliments.

Appareil circulatoire. — La pointe du cœur, dont les battements sont réguliers, siège dans le cinquième espace intercostal gauche en dedans et au-dessous du mamelon. Dans son aire de percussion on perçoit des

souffles que leur tonalité, leur superficialité, leur temps, leur situation enfin, permettent de considérer comme étant inorganiques.

L'un, mésosystolique et de timbre doux, s'entend au-dessus de la pointe, dans le quatrième espace ; il est sans propagation ; l'autre, situé au niveau de l'orifice pulmonaire, est présystolique et de même ne se propage nullement. L'un et l'autre disparaissent quand on prie la malade de suspendre sa respiration ou simplement quand on la fait asseoir. Le pouls radial est régulier, mais un peu faible.

L'auscultation de la veine jugulaire entre les deux chefs du sterno cléido mastoïdien, à gauche, permet de percevoir un souffle continu à renforcement systolique (bruit de diable typique). Le murmure, dit bruit d'abeille, qu'on constate quelquefois en des cas analogues sur le trajet de la jugulaire externe, manque ici.

Rate. — Légèrement augmentée de volume.

Appareil respiratoire. — Dyspnée d'effort. — Toux et expectoration nulles. La *vue*, la *palpation*, la *percussion* du thorax ne présentent rien de particulier. Seule l'auscultation fait reconnaître de la diminution du murmure vésiculaire au sommet droit en avant.

Appareil génito-urinaire. — Urines normales. Règles très espacées et rares ; la dernière menstruation, survenue le 6 octobre, a à peine duré 4 heures.

Leucorrhée abondante.

Système nerveux. — L'examen du système nerveux n'offre aucun point à signaler.

Etat général touché, malgré l'apparence d'embonpoint qui tient à une sorte de bouffissure, de pseudo-œdème. La malade, qui pèse 51 kilogs 600, déclare avoir notablement maigri.

Température : 36°8.

Le 20 octobre on effectue l'examen du chimisme gastrique.

Le 22 octobre on procède à l'examen du chimisme respiratoire.

A l'analyse des urines.

A l'analyse chimique et biologique du sang.

La teneur en *hémoglobine* accuse alors 50 0/0 et les globules rouges 3.100.000.

TRAITEMENT. — Le 26 octobre, on commence la médication ferrique en administrant à la malade 2 gr. 25 de **Ferrovose** par jour (soit environ 0,11 de fer).

Cette médication est continuée quotidiennement jusqu'au 17 janvier.

15 *Novembre*. — *Vingt jours* après le début du traitement, l'appétit est excellent, les digestions aisées, le souffle extra cardiaque de la pointe a disparu, le souffle de la base, par contre, persiste. Le bruit de diable tend à s'effacer. Le teint se colore, les forces reviennent, l'état général se relève rapidement.

Une nouvelle prise de sang accuse une augmentation de l'hémoglobine de 10 0/0 et le nombre des hématies s'accroît de 16 0/0 sur le taux globulaire précédent.

18 *Novembre*. — Les règles réapparaissent et s'écoulent abondantes durant deux jours.

7 *Décembre*. — Nouvel examen portant de rechef :

Sur le chimisme gastrique.

Sur le chimisme respiratoire.

Sur l'analyse des urines.

Sur l'analyse chimique et biologique du sang.

On constate notamment dans ce liquide *un accroissement de la teneur en fer* correspondant à 26 0/0, soit une augmentation par litre de 0.07 centigr., correspondant à 0 gr. 32 au lieu de 0 gr. 25 constaté lors de la première analyse.

En outre, nouvelle augmentation de l'hémoglobine de 5 0/0, et de 11 0/0 de la valeur globulaire sur la dernière prise.

15 *Décembre*. — La santé de la malade est maintenant complètement rétablie ; ses joues colorées et son embonpoint en font foi ; les fonctions digestives s'effectuent parfaitement ; *l'appétit* surtout est excellent.

L'examen du cœur ne révèle plus la présence de souffles anémiques ; le bruit de rouet a disparu. L'état général est très bon et, confiante en ses forces, cette femme réclame sa sortie.

Depuis cette date, nous avons reçu à différentes reprises la visite de D..., Marie ; sa santé se maintient parfaite ; ses règles sont devenues régulières et durent de 4 jours et demi à 5 jours.

Nous avons néanmoins continué le *Ferrovose* jusqu'au 17 janvier ; ceci dans le but de nous assurer, par le moyen d'une nouvelle prise de sang, à quel point la richesse en globules et en hémoglobine était susceptible de monter.

Nous tenions, d'autre part, à suivre les effets de cette médication prolongée au point de vue de ses inconvénients possibles, spécialement en ce qui concerne l'appareil gastro-intestinal.

La malade continuant à aller de mieux en mieux à tout point de vue, ayant des selles absolument *normales et régulières*, nous avons pu constater ainsi la parfaite tolérance du tube digestif et un nouvel accroissement notable de la richesse du sang en globules et hémoglobine (comme en fait foi le tableau ci-dessous).

Formule Hématologique		Soit en % d'augmentation		
		sur la prise préc. sur la 1 ^{re} prise		
22 Octobre	H.....	50		
	Gl. R....	3.000.000		
	Gl. Bl. . .	6.500		
15 Novemb.	H.....	60	10 %	
	Gl. R....	3.600.000	16 %	
	Gl. Bl. . .	6.300		
8 Décemb.	H.....	65	5 %	15 %
	Gl. R....	4.000.000	11 %	29 %
	Gl. Bl. . .	6.700		
17 Janvier.	H.....	85	20 %	35 %
	Gl. R....	4.500.000	12.50 %	45 %
	Gl. Bl. . .	8.200		

Nous avons dit, en outre, que la recherche du fer

dans le sang nous avait permis la constatation suivante :

1 ^{re} Analyse	2 ^{me} Analyse	Augm. ponder.	Augm. %
0.25 par litre	0.32	0.07	26 %

D'une façon générale, l'amélioration des différentes fonctions est plus particulièrement mise en évidence par les résultats comparatifs des deux analyses complètes dont il a été parlé et que nous présentons avec les intéressants commentaires qu'elles comportent.

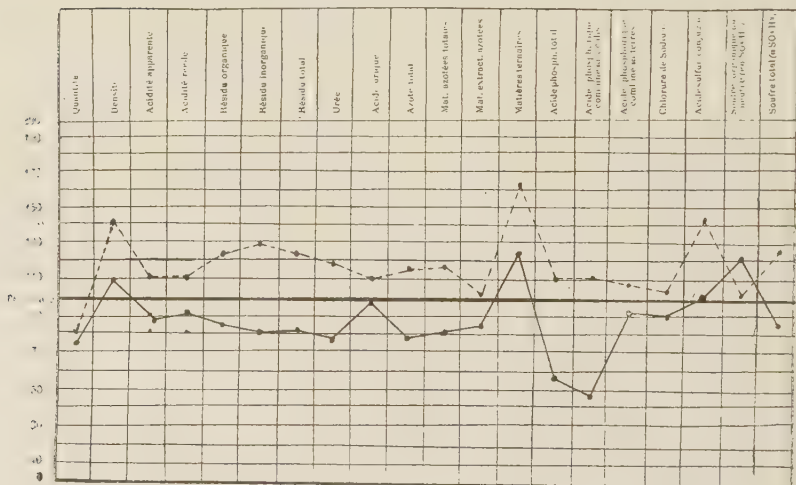
URINES

CARACTÈRES PHYSIQUES

	Etat Normal	Urine analys.
		22 Oct. 7 Déc.
Vol. de l'urine en 24 h ^{res}	= 1200 à 1500 cc (18 à 24 cc par k. de poids)	1000 cc 1100
Couleur	» jaune citrin	» jaunecit. id.
Odeur	» sui généré	» sui gén. id.
Aspect	» limpide	» limpide id.
Dépôt	» floconneux faible	» faible id.
Consistance	» fluide	» fluide id.
Réaction	» acide	» acide id.
Densité	» 1017 à 1025	» 1022 1028

SCHEMA UROGRAPHIQUE

Variations avec la Normale représentée par 100



Trait plein 22 Oct. — pointillé 7 Décembre.

Composition chimique

	Normal en grammes		Urine analysée en grammes	
	par kil. de poids			
	par 24 heures		22 Octobre	7 Décembre
Acidité apparente (en acide phosphorique)..... A c A	2,500 à 3,500	0,040 à 0,053	2,600	3,300
Acidité réelle	5,000 à 7,000	0,080 à 0,106	5,200	6,600
Résidu organique	36,700 à 39,375	0,561 à 0,605	33,300	46,530
— inorganique	16,875 à 18,800	0,260 à 0,289	14,800	22,880
— total	53,575 à 58,175	0,824 à 0,895	47,100	69,410
<i>Matières organiques normales</i>				
Urée	24,000 à 26,500	0,369 à 0,407	19,700	29,590
Acide urique	0,400 à 0,500	0,006,1 à 0,007,7	0,450	0,495
Azote total	43,174 à 44,300	0,202 à 0,220	10,900	45,840
— de l'urée	11,198 à 12,266	0,172 à 0,190	9,150	43,783
— de l'acide urique	0,133 à 0,166	0,002 à 0,002,5	0,150	0,165
des matières extractives	1,768 à 1,843	0,027 à 0,028	1,600	1,892
Matières extractives azotées	4,508 à 4,700	0,069 à 0,072	4,000	4,730
— azotées totales	29,908 à 35,700	0,460 à 0,487	24,150	34,815
— ternaires	6,792 à 7,665	0,104 à 0,117	9,150	11,715
<i>Matières minérales</i>				
Acide phosphorique total	2,500 à 2,600	0,038 à 0,040	1,500	3,080
— phosphorique combiné aux alcalis	1,880 à 1,950	0,028 à 0,030	0,900	2,310
Phosphore organique combiné aux terres	0,620 à 0,650	0,009 à 0,010	0,600	0,770
Chlorure de sodium	0,050 à 0,100	0,000,7 à 0,001,5		
Chlore	5,454 à 6,371	0,083 à 0,098	5,460	7,073
Acide sulfurique préformé	9,000 à 10,500	0,138 à 0,161	9,000	11,660
Acide sulfurique conjugué	1,990 à 2,120	0,030 à 0,032	1,499	2,706
Soufre organique ou neutre (en acide sulfurique) S, N	0,130 à 0,160	0,002 à 0,002,5	0,149	0,164
Soufre total (en acide sulfurique) S, T	0,350 à 0,420	0,006 à 0,006,5	0,494	0,415
Chaux	2,500 à 2,700	0,038 à 0,041	2,142	3,285
Magnésie	0,281 à 0,320	0,004,3 à 0,005		
Potasse	0,140 à 0,450	0,002,1 à 0,002,3		
Soude	1,800 à 2,100	0,027 à 0,032		
—	1,700 à 3,000	0,064 à 0,076		

URINE (Suite)

Matières organiques anorm.	22 Octobre	7 Décembre
Oxalate de chaux.....	Abondant	Néant
Serine	} Néant	} Néant
Globuline		
Nucléoalbumines		
Albumoses.....		
Albumine totale.....		
Peptones	} Réduit la liqueur de Fehling à 3' d'ébullition	} à 2' d'ébullition
Glucose (Sucre diabétique)....		
Matières ternaires réductrices (Sans déviation au polari- mètre)		
Produits acétoniques.....		
Graisses et savons.....		
Pigments et Chromatogènes		
Urochrome	Normal	Normal
Urobiline	} Néant	} Néant
Uroérythrine		
Pigments et acides biliaires....		
Hémoglobine		
Dérivés de l'hémoglobine.....	} Notable	} Néant
Indican		
Dérivés du Scatol (urohématine)	Abondant	Néant

EXAMEN MICROSCOPIQUE & BACTÉRIOLOGIQUE

	22 Octobre	7 Décembre
Nombreux cristaux d'oxalate de chaux	}	} Rares
Nombreuses cellules épithéliales, quelques leucocytes, mucus)		

URINE (Suite)

N°	Les Rapports d'échange	Etat normal pour 100	Urine analysée	
			22 Oct.	7 Déc.
1	Rapport de l'urée au résidu total...U : R T	44 à 50	41	42
2	id. de l'azote de l'urée à l'azote total (coefficient d'utilisation azotée)...AU AT	82 à 85	84	87
3	Rapport de l'azote des extractifs à l'azote total (coefficient de toxicité urinaire) A M E : A T	13 à 16	14	11
4	Rapport du résidu inorganique à l'azote total (coefficient de mobilisation azotée). R I : A T	125 à 131	135	144
5	Rapport de l'acide urique à l'urée...U r : U	1.66 à 1.88	2.3	1.7
6	id. de l'azote de l'acide urique à l'azote total (coeff. de l'activ. leucocytaire) A U r : A T	1.18 à 1.20	1.3	1
7	Rapport de l'acide urique à l'acide phos- phorique des alcalis, (coefficient de solu- bilisation de l'acide urique)...U R : P A	21.2 à 25.6	50	21
8	Rapport du résidu inorganique au résidu total coeff. de déminéralisation totale)...R I : R T	31 à 33	31	33
9	Rapport des chlorures au résidu total (coeff. de déminéralisation plasmatique) N a C l : R I	15 à 19	19	16
10	Rapport du résidu inorganique sans chlorures au résidu total (coefficient de déminéralisa- tion des protoplasmas).....	14 à 16	12	17
11	Rapport des matières ternaires aux matières organiques (coefficient de désalcalinisation)M T : R O	18.5 à 19.5	27	25
12	Rapport de l'acide sulfurique préformé et conjugué à l'acide sulfurique total (coeffi- cient d'oxydation du soufre et d'activité hépatique)	88 à 90	77	82
13	Rapport de l'acide sulfurique total à l'azote total (coeff. d'activité biliaire)...S : A T	18 à 20	19	20
14	Rapport de l'acide sulfurique conjugué à l'acide sulfurique total (coefficient des fer- mentations putrides)	5.2 à 5.8	7	5
15	Rapport de l'acide phosphorique du phos- phore total à l'acide phosphorique des phosphates (coefficient d'oxydation du phosphore et d'activité nerveuse)...P : A T	98.2 à 98.4	13	19
16	Rapport de l'acide phosphorique total à l'a- zote total (coefficient de phosphaturie rela- tive)	48 à 19	40	25
17	Rapport de l'acide phosph. des terres à l'acide phosph. total (formule des phos- phates)	24 à 25	50	44
18	Rapport du chlore à l'azote total...C l : A T	41 à 43		
19	id. de la chaux à l'azote total...C : A T	2.10 à 2.25		
20	id. de la magnésie à l'azote total M : A T	1.05 à 1.10		
21	id. de la potasse à l'azote total...K : A T	13.60 à 14.75		
22	id. de la soude à l'azote total...N a : A T	32 à 35		
23	id. de l'acidité apparente à l'azote totalA C A : A T	19 à 25	23	20
24	id. de l'acidité réelle à l'azote totalA c R : A T	46.7 à 50	46	40
25	id. de l'acidité apparente à l'acidité ré- elleA c A : A c R	40 à 50	50	50
26	Quantité d'albumine consommée par vingt- quatre heures et par kilog. de poids du sujet	1 gr. à 4 g. 50		

URINE (Suite)

Pourcentage Minéral et son Schéma

Pour cent parties de résidu inorganique

		Normal	Urine analysée	
			22 Oct.	7 Déc.
<i>P</i>	Acide phosphorique...	13.84	10.1	13.4
<i>S</i>	» sulfurique.....	13.29	11.1	12.5
<i>Cl</i>	Chlore	32.50	36.8	30.9
<i>C</i>	Chaux.....	1.75		
<i>M</i>	Magnésie.....	0.85		
<i>K</i>	Potasse.....	11.17		
<i>N</i>	Soude.....	26.60		
Total....		100.00		

CHIMISME GASTRIQUE

22 Octobre

60^{cc} de liquide incolore,
sans odeur, fluide, fil-
trant assez facilement,
acide au tournesol,
colorant en bleu le pa-
pier Congo.

Acide chlorhydr. libre..	1.50
» » combiné.	1.30
Acides de fermentation..	0.80
Acidité total. p ^r lit. en HCL	3.60

Notable quant. d'ac. lactique.
Pas d'ac. butyr. ou acétique.
Pas de mucine.
Traces d'albumine.
Forte quantité de Syntonine.
Peu de propeptone.
Peu de peptone.
Notable quant. de sucre.
Not. quant. d'achroo et d'Ery-
throdestrine.
Traces d'amidon.

7 Décembre

Liquide incolore, légère
odeur butyrique, très
fluide, filtrant assez fa-
cilement, acide au tour-
nesol, colorant en bleu
le papier Congo.

2.90
0.90
0.40
4.20

Petite quant. d'ac. lactique.
Tr. d'ac. butyr. Pas d'ac. acét.
Pas de mucine.
Traces d'albumine.
Notable quant. de Syntonine.
» de propeptone.
Peu de peptone.
Peu de sucre.
Peu d'achroodextrine.
Not. quant. d'Erythrodestr.
Not. quantité d'amidon

CHIMISME RESPIRATOIRE

	22 Oct.	7 Déc.
Age.....	20 ans	20 ans
Poids.....	51 k.	55 k.
Hauteur.....	1 ^m 55	1 ^m 54
Tour de taille.....	0.59	0.63,5
Tour de poitrine....	0.775	0.81

	22 Octob.	7 Nov.	22 Oct.	7 Nov.
Pouls.....	88	64		
Respirations.....	28	22		

	Totale	par cm de taille
Capacité respiratoire..	2.122	2.257
Vol. de l'expir. moyen.	208 ^{cc}	227 ^{cc}
Acid. carb. produit %.	3.2%	3.5%
Oxyg. total consommé	4.2%	4.5%

	par minute	par kilogr. minute
Ventilation pulmonaire	5.833 ^{cc}	4.984 ^{cc}
Acide carboniq. produit	186 ^{cc} 6	174 ^{cc}
Oxyg. total consommé	244 ^{cc} 9	224 ^{cc} 3
» absorbé par les tissus..	58 ^{cc} 9	49 ^{cc} 9
Totalité des échanges..		1 ^{cc} 2 0.9
Quotient respiratoire..	8.76	0.777

SANG

	22 Octobre	7 Décembre
Volume.....	23 ^{cc} 2	22.1
Poids.....	24 ^{cc} 300	23.062
Densité.....	1047	1043.4
Hémoglob. (ch. pondér.)	6.5 %	8.5 %
Eau	898.20	871.00
Résidu total	148.80	172.4
— organique	141.06	164.20
— inorganique...	7.74	8.20
Azote total.....	23.21	27.19
Chlorures.....	4.46	4.14
Fer.....	0.254	0.320

Examen des Globules

	22 Octobre	7 Décembre
H =	50	65
G. R =	3.100.000	4.000.000
G. B =	6.500	6.700

Formule leucocytaire normale, pas d'hématies nucléées.

Interprétation des précédentes analyses.

Ces analyses, effectuées en collaboration avec M. BOURNIGAUT, chef de laboratoire à l'Hôpital Beaujon, doivent être interprétées, d'après M. A. ROBIN, de la façon suivante :

*L'activation de la nutrition générale est manifeste et se juge par une augmentation marquée de tous les actes du métabolisme vital, ainsi qu'on en peut juger par les tableaux des diverses analyses effectuées avant et près l'action du **Ferrovose**.*

Signalons, en particulier, l'augmentation très marquée de l'azote total (10 gr. 9 à 15 gr. 84), de l'urée (9,15 à 13,78), de l'acide phosphorique total (1,50 à 3,08), des chlorures (9 à 11,66) et de l'acide sulfurique total (2,14 à 3,28), tandis que l'acide urique dans son chiffre brut ne subit qu'une élévation à peu près insignifiante (0,15 à 0,16).

L'examen des rapports d'échange de M. le professeur Albert ROBIN accentue et complète cette conclusion (1) :

Le coefficient d'utilisation azotée, ou coefficient *azoturique*, c'est-à-dire le rapport de l'azote de l'urée à l'azote total $\frac{AZ\ U}{AZ\ T}$ monte de 84 à 87 0/0. Il dépasse donc sensiblement la normale (85 0/0). C'est là la preuve d'une meilleure évolution de l'azote désintégré.

Vu son importance, ce rapport mérite de nous arrêter un instant :

Nous savons, d'après Ch. BOUCHARD, que presque tout l'azote de l'albumine détruite chaque jour se retrouve dans l'urine. Pendant que l'urine élimine 1 gr.

(1) Rappelons que l'étude des rapports respectifs des chiffres représentant les principaux résidus analytiques minéraux ou organiques (de leurs coefficients), a été introduite en 1884 en chimie biologique par Albert ROBIN sous le nom de « rapports d'échange ».

L'appréciation de ces rapports, bien moins variables que les chiffres proprement dits, est beaucoup plus simple et plus instructive que l'étude de ceux-ci, et justifie l'adage de l'auteur, à savoir qu' « avec une bonne analyse d'urine on peut lire en quelque sorte dans la nutrition ». (Albert ROBIN, *Bulletin Médical*, 1902.)

d'azote, les excréments n'en emportent, eux, que 0,053, soit environ 5 0/0 (défalcation faite bien entendu de tout l'azote fécal qui n'est pas fourni par l'excrétion intestinale).

Il n'en va pas de même pour le carbone de l'albumine, que le travail de désassimilation conduit vers trois émonctoirs différents : le poumon, l'intestin et l'urine, et Ch. BOUCHARD a mis en vive lumière ce fait intéressant à savoir, que moins l'azote urinaire emmène de carbone avec lui, plus le travail de désassimilation doit être considéré comme parfait. Or, l'urée, produit le plus parfait de la simplification de l'albumine, donne déjà par sa composition pauvre en C, la formule chimique idéale $(CO=(AzH^2)^2)$ d'une bonne désassimilation, en ce sens que dans cette formule l'azote emmène avec lui dans l'urine la plus petite quantité possible de carbone. Si donc la quantité d'urée augmente dans l'excrétion urinaire (sans anomalies en ce qui concerne les autres produits d'excrétion), c'est le symptôme d'une amélioration dans la désassimilation. (LAMBLING, *Biochimie*, p. 453-55.)

D'autre part, nous savons d'après A. GAUTIER (*Ch. Biologique*, p. 618), que, hors l'état de fièvre, dans toutes les maladies chroniques (sauf diabète et polyphagie ou azoturie non sucrée), la production de l'urée est diminuée. Cette diminution aurait notamment pour cause l'*aglobulie* en ce qui concerne les anémies.

Nous pouvons donc dire avec M. le professeur Albert ROBIN, que l'augmentation du coefficient d'utilisation azotée chez notre malade est *bien la preuve d'une meilleure évolution de l'azote désintégré*.

Le rapport de l'acide urique à l'urée $\frac{Au}{U}$ légèrement augmenté avant la médication revient à la normale pendant que s'améliore le coefficient de solubilisation de l'acide urique $\frac{As}{Ph} \frac{U}{A}$

Toujours d'après A. GAUTHIER, dans la chlorose et l'anémie, l'acide urique diminue ; si donc le rapport $\frac{Au}{U}$ avait augmenté au cours de l'affection (2,3 au lieu de la normale 1,75), cela tenait à la diminution de l'urée ; le taux de cette dernière substance étant remonté à la

normale et même au-delà sous l'influence probable du **Ferrobose**, le rapport $\frac{Au}{U}$ (1,7 au lieu de 2,3) s'est modifié dans un sens conforme à l'état physiologique.

Le coefficient de solubilisation de l'acide urique $\frac{Au}{Ph A}$ en raison de la particularité de ses constituants, fixera un moment notre attention.

Un des facteurs les plus importants pour l'élimination de l'acide urique est sa plus ou moins grande solubilité dans l'urine, qui est en rapport direct avec la concentration et l'acidité urinaires. Il ne peut se dissoudre qu'à l'état d'urate de soude en empruntant aux *phosphates alcalins* un élément basique pour passer à l'état de sel.

C'est en partant de ce principe qu'Albert Robin a établi son *coefficient de solubilité de l'acide urique*, qui est représenté par le rapport entre l'acide urique et l'acide phosphorique lié aux alcalis

$\frac{Ac ur}{Ph A}$ — normalement égal à 23.4 0/0.

Or notre coefficient passe de 50 à 21 ; ces deux chiffres, suffisamment éloquentes, se passent de commentaires.

L'activité hépatique très en baisse avant le traitement (77) se rapproche (82) de la normale (89).

Le coefficient d'oxydation du soufre ou rapport du soufre complètement oxydé (soufre préformé SP) au soufre total $\frac{SP}{ST}$ qui traduit cette activité, est des plus importants.

Nous savons que le foie est l'agent de cette oxydation (1) ; toute insuffisance de l'organe s'accompagne donc d'une diminution de l'oxydation du soufre et d'une augmentation du soufre neutre.

Or la fonction martiale du foie, *corrélative de fonction d'oxydation* et placée par M. DASTRE au premier plan, avant même la fonction hématique (voir p. 17)

(1) Le soufre quitte la molécule albuminoïde à l'état de composé organique plus ou moins complexe ; ce soufre organique est remanié par le foie, oxydé en grande partie et se présente dans l'urine sous trois états différents :

1° A l'état de sulfates, surtout unis à la potasse, à la soude et à la magnésie (soufre préformé) ;

2° Sous forme d'éthéro-sulfates ou de corps sulfo-conjugués, l'acide sulfurique s'unissant aux corps de la série aromatique (indols, phénols, scatols) apportés au foie par la veine porte (soufre conjugué) ;

3° Enfin, à l'état de soufre organique ou soufre neutre, incomplètement oxydé, qui comprend surtout la cystine, la taurine et ses dérivés. (Du PASQUIER et GOURAUD, : Des Coefficients urinaires, *Gazette des Hôpitaux*, 24 octobre 1903, n° 123.)

ne peut certainement manquer d'être exaltée par l'apport d'un ferrugineux aussi éminemment assimilable que l'est le **Ferrovose**, ce qui cadre bien avec l'augmentation du rapport $\frac{SP}{ST}$

Le coefficient des fermentations digestives $\frac{SC}{ST}$ s'abaisse aux limites inférieures de la normale (7 à 5 ; normale 5,5), ce qui correspond à une disparition des produits scatoxyliques et indoxyliques très abondants avant le traitement.

La quantité des sulfo-conjugués est évidemment fonction de l'abondance des corps de la série aromatique puisés par la veine porte dans l'intestin, où ceux-ci sont engendrés par les fermentations intestinales, et d'autant plus abondants que ces fermentations sont plus intenses. Le rapport de l'acide sulfurique conjugué à l'acide sulfurique total, ou *coefficient des fermentations putrides de A. ROBIN*, permettra donc de porter sur le processus digestif intestinal un jugement qui s'accorde généralement avec les résultats fournis par la recherche des acides de fermentation dans la digestion stomacale.

Si donc, comme dans notre cas particulier, ainsi que nous le révèle le chimisme gastrique, le chiffre des acides de fermentation s'abaisse fortement (de 0,80 à 0,40), il est à supposer que le **Ferrovose** joue ici encore un rôle d'oxydation ou de co-diastrase des plus actifs.

Le rapport de l'acide phosphorique total à l'azote total (13) remonte (19) à son chiffre physiologique (18,5) pendant que celui de l'acide phosphorique lié aux terres à l'acide phosphorique total, reprend son taux habituel.

La régularisation de ces deux rapports témoigne d'une assimilation alimentaire plus parfaite se traduisant par une augmentation et une proportion *redevenues normales des déchets phosphorés*.

Pendant que surviennent du côté des échanges généraux des modifications si caractéristiques et qui marchent de pair avec les analyses de sang (enrichissement en fer, matière organique et azote) et l'amélioration

clinique de la malade ; ses échanges respiratoires qui étaient légèrement exagérés dans tous leurs modes, redescendent au taux physiologique en même temps que l'élévation du quotient respiratoire indique une meilleure utilisation de l'oxygène consommé.

Pour résumer et expliquer en quelques mots l'action du **Ferrovose** quant aux résultats fournis par cette analyse, nous rappellerons que d'après les théories en cours s'appuyant particulièrement sur les travaux de A. GAUTIER, le métabolisme des albuminoïdes consiste en une dislocation par hydrolyse de la molécule protéique, aboutissant à un nombre considérable de produits dont la séparation précise est à peine commencée. Ces transformations successives, dont nous avons déjà parlé, sont favorisées par l'action des ferments protéolytiques ; mais quant à la suite de ces actes les molécules simplifiées se sont rapprochées de l'urée, il est possible qu'elles soient devenues susceptibles d'être transformées en urée par un dernier acte d'oxydation ; et cet acte peut être favorisé par un apport plus grand d'oxygène consécutif à l'augmentation de la quantité de fer assimilé par les tissus.

Par suite, l'organisme se débarrasse de l'excédent de ses déchets azotés et reprend une activité plus grande, d'où élévation des rapports.

Rappelons, en outre, les différentes diastases qui ont le foie pour siège (voir note, p. 17) et auxquelles cet organe est vraisemblablement redevable de sa prodigieuse et multiple activité.

Etant donné enfin les diverses actions se rapportant à la présence du fer (*oxydant, hématique, agent catalytique, co-diastase*), dont nous avons déjà longuement parlé, on voit de quel puissant secours pour la régularisation de la nutrition, pour la *remise au point* dirons-nous d'un organisme affaibli, peut être un agent ferrugineux assimilable tel que celui qui nous occupe.

OBSERVATION II. — **Anémie.** (*Rétrécissement mitral,*
Rhumatismes antérieurs, Chorée, Sommet).

B..... Alice, modiste, âgée de 18 ans, entrée à l'hôpital Beaujon, service de M. le professeur ROBIN, salle Gubler, lit n° 7, le 12 novembre 1910.

A. H. — Père et mère bien portants.

A. P. — Enfant unique, née à terme dont la première enfance se passa sans autre incident que la rougeole et la variole vers 5 ans. Régliée à 12 ans.

A cet âge première crise de rhumatisme articulaire aigu généralisé affectant successivement les grosses articulations et qui dura une quinzaine de jours.

A l'âge de 15 ans, nouvelle poussée rhumatismale : cette crise plus sérieuse que la précédente intéressa toutes les articulations, s'accompagna de fièvre élevée et détermina une endocardite. Elle persista trois semaines.

Au cours de l'hiver dernier enfin survint une nouvelle attaque de rhumatisme aussi grave et aussi étendue dans ses manifestations que la précédente.

Elle fut remarquable surtout par sa prolongation ne cédant que difficilement à l'emploi du salicylate et persistant pendant un mois et demi sous forme de crises entrecoupées de rémissions passagères.

Profondément débilitée par cette longue et pénible maladie, B..... Alice, devint d'une santé languissante. Très anémique, sans force, souffrant de palpitations au moindre effort, elle se remit néanmoins courageusement à son travail de vendeuse dans les magasins ; mais les fatigues engendrées par son métier furent bientôt telles qu'elle dut complètement cesser toute occupation et c'est dans ces circonstances que nous fûmes appelés à lui donner nos soins à l'hôpital Beaujon où elle se fit admettre le 12 novembre 1910, dans le service de M. le professeur ROBIN, salle Gubler, lit n° 7.

Examen. — Nous nous trouvons en présence d'une jeune fille de petite taille, d'aspect général malingre et chétif, très maigre. Son visage est d'un blanc cireux, ses lèvres ont une coloration blanc bleuâtre, et ses oreilles semblent exangues. Ses épaules sont voûtées, ses omoplates saillent ainsi que ses clavicules. Les mains et les pieds sont froids et une légère teinte cyanique revêt les ongles des doigts.

Comme cette femme se plaint d'essoufflements, de palpitations à la moindre fatigue, notre attention est aussitôt attirée vers le cœur qui nous révèle plusieurs particularités intéressantes.

La pointe bat dans le cinquième espace au niveau et à gauche du mamelon, et la palpitation nous fait percevoir en cette région la présence d'un thrill très net présystolique.

L'auscultation nous décèle l'existence d'un souffle rude en jet de vapeur présystolique et systolique, se propageant dans l'aisselle. A la base, dédoublement du deuxième bruit. En outre dans la région mésocardiaque se perçoit un souffle doux, mobile d'un jour à l'autre sans propagation, ne coïncidant exactement avec aucun temps de la révolution cardiaque. Ce souffle mésosystolique disparaît lors des arrêts de la respiration.

L'examen des gros vaisseaux de la base du cou ne démontre l'existence d'aucun souffle anormal.

Pouls régulier mais petit, bat 74 à la minute.

Appareil respiratoire. — Toux et expectoration nulles. Légère dyspnée se montrant lors des efforts même légers : le port d'un paquet un peu volumineux, l'ascension d'un escalier ; une marche un peu accélérée, telle que celle qui comporte le parcours un peu rapide du tour de la salle précipite aussi la respiration ; jamais d'hémoptisies.

A part l'émaciation des téguments et la saillie des clavicules rien n'est à noter à l'examen de la poitrine ; seule l'auscultation révèle au sommet droit, tant en avant sous la clavicule qu'en arrière dans la fosse sus-épineuse une respiration rude soufflante à laquelle succède une expiration prolongée.

Appareil digestif. — Paraît normal. La langue est rouge et humide, les digestions sont faciles, seul l'appétit est quelque peu languissant ; les selles sont régulières, le foie et la rate sont de volume normal.

Appareil génito-urinaire. — Les urines ne renferment ni sucre ni albumine. Menstruation régulière mais peu abondante, leucorrhée assez marquée.

Etat général. — Touché ; amaigrissement notable, certain degré d'asthénie. Température 37° 4.

On porte le diagnostic de *maladie mitrale et d'anémie consécutive à des crises répétées de rhumatisme articulaire aigu généralisé* chez une jeune fille présentant des signes de début de *tuberculose pulmonaire*.

TRAITEMENT. — On prescrit l'emploi du fer sous forme de **Ferrovose** à la dose de 2 gr. 25 par jour.

20 novembre. — Sous l'influence de cette médication l'état général se relève rapidement, les téguments et les muqueuses se recolorent l'appétit revient, toute dyspnée d'effort a disparu, et la malade très serviable passe son temps à aider les infirmières sans qu'il en résulte aucun inconvénient. Aucun changement n'est noté au niveau du sommet droit ainsi qu'au niveau du cœur ; mais l'affection mitrale est bien supportée. En raison de cette amélioration B.... Alice, réclame avec insistance son exeat et elle sort le 21 novembre 1910, devant continuer la médication ferrique. Depuis cette date il nous a été donné de revoir cette malade à diverses reprises, son état général se montre excellent, ses fonctions digestives s'exercent normalement, malgré la reprise d'un métier fort pénible. Jamais de constipation.

FORMULE HÉMATOLOGIQUE		Soit en % d'augmentation	
		sur la prise préc.	sur la 1 ^{re} prise
12 Novem. 1910	H..... 50		
	Gl. R.... 3.100.000		
	Gl. Bl... 6.000		
20 Novem. 1910	H..... 60	10 %	
	Gl. R.... 3.400.000	9.7 %	
	Gl. Bl... 5.900		
15 Décem. 1911	H..... 65	5 %	15 %
	Gl. R.... 3.900.000	14.6 %	25.8 %
	Gl. Bl... 6.100		
21 Janvier 1911	H..... 75	10 %	25 %
	Gl. R.... 4.200.000	8.2 %	35.5 %
	Gl. Bl... 6.000		

OBSERVATION III. — Anémie pernicieuse,
post-hémorrhagique. (1)

M..., Alfred, âgé de 31 ans, exerçant la profession de peintre en voitures, entre pour la première fois à l'hôpital Beaujon le 5 juin 1909. Il se plaint d'hémorragies intestinales persistant depuis une longue période.

N'ayant présenté comme maladie antérieure qu'une poussée courte de rhumatisme articulaire aigu à 27 ans ; n'ayant pas eu la syphilis et en outre n'abusant pas des boissons alcooliques, ce malade présente au début de sa maladie des hémorragies intestinales accompagnant chaque selle. Ces hémorragies sont formées dès le début de rejet de sang rouge mêlé à des caillots recouvrant les matières.

L'apparition de ces hémorragies coïncide avec du ténesme rectal. En quelques jours les hémorragies répétées entraînent un état d'anémie profonde. Le malade interrompt son travail, se couche et alors les hémorragies s'espacent, diminuent en abondance pour disparaître en quinze jours. Pendant les deux à trois mois

(1) Vu l'importance du cas, nous donnons les observations antérieures à celle dans laquelle il nous a été donné d'expérimenter le *Ferrovose*.

Nous devons ces observations à l'obligeance de M. le Dr FISSINGER, chef de clinique à Beaujon, auquel nous sommes heureux d'adresser nos remerciements.

Suivants l'état général s'améliore, le malade reprend ses couleurs et peut de nouveau travailler.

Plusieurs fois par an (4 à 10 fois), ces périodes hémorragiques se développent, et ceci pendant six années consécutives. Dans ces 2 dernières années les hémorragies ont augmenté en abondance, les émissions se sont raccourcies et M... ne cesse d'être un anémique. Il ne peut travailler et entre à l'hôpital Beaujon. C'est la cinquième fois qu'il entre à l'hôpital pour le même motif. Dans ses cinq séjours antérieurs (1904, 1905, 1906, 1907, 1908), on a cherché en vain la cause de ces hémorragies intestinales, et on s'est arrêté au diagnostic d'hémorragies hémorroïdaires.

A son entrée, le facies du malade frappe par son aspect spécial. Il s'agit d'un myxœdémateux fruste : facies semi-lunaire avec infiltration dermique légère, aspect terne des cheveux et des poils qui sont rares, cassants, et tombent facilement. Mais à ces seuls symptômes se borne le myxœdème fruste présenté par M... Pas de modification des organes génitaux. Il est plus important d'insister sur l'état d'anémie intense qui s'est développé chez lui.

Les téguments sont d'une pâleur de cire ; les muqueuses, très pâles également, se confondent par leur teinte ainsi que les lèvres avec la peau environnante.

A cette pâleur s'ajoute une bouffissure marquée aux paupières et un œdème blanchâtre des malléoles. Appétit conservé, foie normal, rate augmentée de volume. Au cœur, souffles anorganiques systoliques sans propagation à tous les orifices.

Pas de souffles jugulaires.

Urines. — Normales.

Poumons. — Rien de particulier.

Matières normales, mais à chaque selle (3-4 par jour), hémorragies d'un verre de sang environ.

Examen de l'intestin par palpation ne révèle rien. Quelques hémorrhoïdes au toucher rectal.

Examen parasitologique. — Un seul œuf de trichocephalus trichiurus. On donne thymol sans résultat.

Le 26 juin 1909, les hémorragies persistent, l'anémie est intense.

29 Juin. — Le sang diminue, l'anémie est extrême, les œdèmes augmentent, l'appétit est restreint.

Ces symptômes augmentent encore au commencement de juillet.

18 Juillet 1909. — Amélioration progressive, M..., reprend des couleurs, l'appétit est normal, cessation complète des hémorragies.

26 Juillet 1909. — L'amélioration continuant, le malade est mis au cacodylate de fer.

19 Août. — M... quitte l'hôpital presque guéri, mais encore un peu anémique.

L'amélioration continue le 10 Octobre, et la guérison du syndrome hémorragique se maintient jusqu'au 15 Janvier 1910.

Le 15 Janvier 1910, nouvelle rechute, avec symptômes analogues aux précédents. Le malade entre à l'hôpital le 8 février et en ressort à peu près guéri le 15 mars.

Nouvelle réapparition des hémorragies le 17 septembre de la même année.

Le 3 Octobre 1910, les hémorragies sont abondantes, atteignant 500 à 600 grammes dans les 24 heures et sont répétées dans 5 à 6 selles. L'anémie s'est développée en quelques jours. Rapidement elle atteint à un degré que nous ne lui connaissions pas.

La peau et les muqueuses sont blafardes avec une teinte jaune citron. Un œdème blanchâtre et mou s'est développé au niveau de la face, des paupières, des membres et même du thorax. Les souffles vasculaires sont intenses (jugulaires, palpébrales) ; les bruits du cœur sont couverts par des souffles anorganiques. L'anorexie est absolue ; les digestions s'accompagnent de brûlures et de ballonnements.

La rate est de nouveau très volumineuse. L'état d'anémie est tel qu'on doit recourir à des injections de sérum pendant 48 heures.

Une prise de sang effectuée le 8 octobre révèle seulement 1.240.000 globules, et une autre le 4 novembre 1.510.000.

TRAITEMENT. — M. le professeur ROBIN nous concède alors l'autorisation de traiter ce malade par le **Ferrovose**.

Pour nous permettre d'expérimenter ce produit dans les meilleures conditions, nous procédons de la façon suivante :

6 *Novembre*. — Le malade étant au régime mixte, on recueille les urines et les fèces des 24 heures dans lesquelles on effectue le dosage du fer. (Voir le résultat dans le tableau annexé à l'observation.)

7, 8, 9 *Novembre*. — Régime lacté.

Le 9, **Ferrovose** à la dose (qui sera continuée durant 20 jours, jusqu'au 29 novembre inclus) de 5 gr. 60, représentant la teneur de 20 comprimés de cette substance (soit à 5 0/0 0,28 de fer métallique).

Les 10, 11, et 12, régime lacté.

De telle sorte que le fer alimentaire naturel était à peu près exclu (la teneur en fer du lait étant presque nulle).

A partir du 13, régime mixte.

Du 10 au 13, inclusivement, soit pendant quatre jours consécutifs, les urines et les fèces sont recueillies soigneusement toutes les 24 heures, et le dosage du fer effectué indique une absorption moyenne *énorme* de dix centigrammes de fer par jour. (Voir le tableau ci-annexé.) (1).

(1) Cette absorption considérable est justifiée par une espèce d'avidité bien connue pour le fer, d'un organisme très appauvri relativement à ce métal, ainsi que nous l'a confirmé verbalement M. LAPICQUE.

Le 19 Novembre 1910, soit exactement dix jours après le début du traitement et malgré une période de six jours de régime lacté, du 7 au 12 inclus, chez cet anémique déprimé au point que nous avons indiqué, l'état général s'est très grandement amélioré. Les hémorragies ont beaucoup diminué ; les muqueuses se colorent, le teint jaunâtre a disparu. Il en est de même de l'œdème au niveau des malléoles ; la face cependant reste bouffie. Les souffles vasculaires diminuent ; la rate également. Le malade a retrouvé un *appétit normal sans aucun trouble digestif*.

L'examen du sang nous révèle une proportion de 3.880.000 globules, et une richesse en hémoglobine de 40 0/0, soit 157 (*cent cinquante-sept*) 0/0 d'augmentation en valeur globulaire et 20 0/0 en hémoglobine.

Au niveau du sommet gauche, dans la fosse sus épineuse, on remarque pour la première fois une zone de matité ; la respiration à ce niveau est soufflante, sans qu'il existe le moindre râle surajouté ; ces symptômes s'effacent les jours suivants.

Le 2 décembre, le **Ferrovose** est réduit de moitié, soit 2 gr. 80 en 10 comprimés correspondant à 0,14 de fer.

Le 10 Décembre, une nouvelle prise de sang nous révèle à l'examen une proportion de 50 0/0 d'hémoglobine et 3.910.000 globules, soit respectivement 30 0/0 et 160 0/0 d'augmentation sur les chiffres du 4 novembre.

Le 16 Décembre 1910, M... nous quitte, de nouveau guéri ; les téguments ne sont plus jaunâtres, ils ont au contraire repris une couleur normale ; les forces sont revenues. La rate est à peine perceptible à la percussion ; *l'appétit est excellent*.

Tout œdème a disparu.

Dosage du Fer dans Urines et Fèces (1)

	URINES		FÈCES	Total de	Fer
	par lit.	par 24 h.	des 24 h.	l'excrét.	ingéré
Avant traitement					
6 Novembre.....	0.00186	0.0058	0.013	0.0188	Néant

Pendant le traitement, à raison de 5 gr. 60 *Ferrovose* ou 28 ct. fer.

10 Novembre....	0.0056	0.0123	0.038	0.050	0.280
11 »	0.0037	0.0085	0.370	0.378	0.280
12 »	0.0055	0.0165	} 0.246	0.273	0.280
13 »	0.004	0.011			0.280

Pendant le traitement, à raison de 2 gr. 80 *Ferrovose* soit 0.14 ct. fer.

10 Décembre.....	0.0015	0.0041	0.118	0.122	0.140
------------------	--------	--------	-------	-------	-------

Soit pendant quatre jours consécutifs :

Quantité de fer ingéré 1 gr. 120

Quantité de fer excrété 0 gr. 701

Absorption probable..... 0 gr. 419

Moyenne par jour $0,419 : 4 = 0,105$ mmgr.

Soit sensiblement dix centigrammes (2).

Proportion du fer absorbé sur le fer ingéré $\frac{0.419}{1.120}$
soit 37 0/0.

Le dernier dosage nous montre que le malade étant en état d'équilibre physiologique, l'absorption est très peu importante et se traduit seulement par :

$$0,140 - 0,122 = 18 \text{ milligrammes.}$$

(1) Exécuté dans le laboratoire de M. le professeur A. ROBIN, à Beaujon, en collaboration avec le chef de laboratoire, M. BOURNIGAULT.

(2) Les comprimés dosés par nous ne contenant pas tout à fait 14 mmgr. (1 à 2 dixièmes en moins), permettent de ramener ce chiffre à 10 centigrammes.

Formule Hématologique :

Antérieure à la présente Observation : (1)

1909-10	21 Juin	1 ^{er} Juillet	15 Juillet	22 Juillet	30 Juillet	10 Octob.	11 Févr.	16 Févr.	2 Mars
Hémoglobine..	30	20	20	40	45	50	20	20	60
Gl. rouges	1.515.000	910.000	1.220.000	1.140.000	2.460.000	3.120.000	1.120.000	1.280.000	2.896.000
Gl. blancs.....	14.200	12.500	41.000	7.200	8.400	6.200	8.100	22.400	5.600

Corrélatrice à cette Observation :

1910	8 Octobre	4 Nov.	19 Nov.	26 Nov.	10 Déc.
Hémoglobine.....	20	20	40	40	50
Gl. rouges.....	1.240.000	1.510.000	3.880.000	3.850.000	3.910.000
Gl. blancs.....	22.800	8.600	13.200		12.000

(1) Tableau emprunté à une série d'observations de M. le Dr FISSINGER, chef de clinique à l'hôpital Beaujon.

Soit une augmentation pendant le traitement au *Ferrovose* de :

Hémoglobine 30 0/0

Globules rouges..... 160 0/0

Nous constatons d'autre part que depuis le 21 juin 1909, date du premier examen de sang à notre connaissance :

1° Jamais le malade n'a présenté un taux globulaire aussi élevé que celui consécutif au traitement par le *Ferrovose*, 3.910.000 au 10 décembre 1910.

2° Jamais il n'a présenté un accroissement globulaire aussi rapide que celui qu'il nous a été donné d'observer du 4 au 19 novembre 1910, laps de temps de 15 jours durant lequel le malade a subi six jours de régime lacté (particulièrement anémiant) et 10 jours seulement de traitement. Ce fait concorde bien avec la *très forte absorption* de fer que nous a révélée l'analyse ainsi que le *passage rapide* du fer dans les urines dès le lendemain de l'ingestion des premiers comprimés de *Ferrovose*.

Ce cas, par comparaison avec les traitements antérieurs chez le même individu, nous paraît tout particulièrement concluant.

Méthodes Analytiques employées pour le Dosage du Fer dans les Urines et les Fèces.

Nous avons le choix entre les méthodes colorimétriques préconisées par M. LAPICQUE pour le dosage du fer en petites quantités, et les méthodes pondérales.

Nous avons écarté les premières en raison de ce fait que pour que les variations de teintes soient appréciables, il faut employer des quantités excessivement faibles de matière ; comme ce n'est pas le cas ici, nous eussions dû faire des dilutions exagérément étendues ; par suite, pour revenir à la quantité totale il nous aurait fallu multiplier par un coefficient si fort que la moindre erreur serait devenue considérable.

En outre, le procédé colorimétrique emporte toujours une erreur personnelle due à l'œil de l'observateur.

Avec M. BOURNIGAUT, chef de laboratoire de M. le professeur A. ROBIN, à la science et à l'habileté technique duquel il nous plaît de rendre hommage, nous avons adopté un procédé rentrant dans le second groupe.

D'après ce mode opératoire, nous basons le dosage du fer dans les cendres des urines et des fèces sur sa précipitation par l'acide phosphorique, qui donne un phosphate tribasique insoluble dans l'acide acétique, alors que les autres impuretés sont solubles dans cet acide.

L'écueil de ce procédé réside dans l'augmentation de la basicité du sel sous l'influence des lavages ; mais pour obvier à cet inconvénient, il suffit de faire les lavages avec une solution saline ($\text{AzH}^4 \text{AzO}^3$) à 10 0/0.

Nous avons alors opéré de la façon suivante :

1° Dessiccation parfaite à l'étuve à 110° de l'urine et des fèces. (Les prises portaient sur un litre d'urine et la totalité des fèces des 24 heures.)

2° Pulvérisation fine et calcination du résidu au rouge sombre (1).

(1) Il nous a été donné d'observer que le résidu urinaire était très hygrométrique par opposition à celui des matières fécales qui ne l'est pas du tout.

3° Les cendres sont traitées en liqueur acide (HCl).

4° Cette liqueur mise dans un matras est additionnée d'Az O³H et chauffée pour peroxyder le fer.

5° On ajoute du phosphate de soude de façon à ce qu'il y en ait un excès par rapport au fer ; puis environ 2 gr. d'acétate d'ammoniaque cristallisé (pour ne jamais être en liqueur acide minérale), puis de l'ammoniaque jusqu'à réaction alcaline.

6° On réacidule ensuite franchement par de l'acide acétique, puis on chauffe pour favoriser l'agglomération du phosphate ferrique formé qui autrement se précipiterait à l'état gélatineux et rendrait la filtration et le lavage pénibles.

7° On jette sur un filtre et on lave à l'azotate d'ammoniaque au dixième (1) jusqu'à ce que la solution filtrée ne précipite plus par l'azotate d'argent.

8° Le précipité est enfin desséché, calciné et dosé à l'état de phosphate tribasique.

9° Le fer se trouvant dans la molécule de phosphate dans la proportion de 351 pour 1.000, on multiplie par ce coefficient (0,351) pour avoir le poids en fer proprement dit.

Modification pour les fèces. — Ce mode de dosage peut être suivi de point en point pour l'urine ; mais il doit subir une modification en ce qui concerne les fèces.

En effet, d'une part, en présence de l'énorme quantité de chaux contenue dans les fèces et qu'on ne parvient pas à dissoudre dans l'acide acétique (à moins d'un excès considérable de réactif), on est obligé de l'éliminer à l'état de sulfate de chaux pour la plus grande partie, en la précipitant par So⁴ H² en excès (de façon à ne pas précipiter son fer).

D'autre part, la silice en notable proportion (provenant des graminées : blé) qui forme avec le fer un précipité très stable, même en présence de Pho⁵, doit être éliminée.

(1) On a choisi ce sel parce qu'il ne laisse pas de résidu à la calcination.

On y parvient en ajoutant au résidu du fluorure d'ammonium qui, en présence de la silice, donne du fluorure de silicium volatil, qu'on élimine par la chaleur.

Nous avons obtenu les résultats signalés plus haut.

Ajoutons que nous avons effectué le dosage en fer des comprimés de **Ferrovose** mis à notre disposition par le procédé utilisé pour les excréta. Nous avons obtenu par comprimé un peu moins de 14 milligrammes, soit 13 milligr. 8. Cette faible différence ne modifie en rien les résultats calculés de l'absorption qui, atteignant 10 centigr. 5 avec des comprimés à 14 milligrammes ou 5 0/0 de fer, dépasseraient encore un peu les dix centigrammes dans ce cas.

CHAPITRE IV.

Appréciation des résultats d'ensemble : Discussion.

Si nous examinons les résultats d'ensemble auxquels nous a conduit l'expérimentation par le *Ferrovose* chez les 3 sujets observés, nous constatons d'après le tableau ci-contre :

1° Que nos trois malades ont éprouvé une amélioration très nette de leur état général dans une période variant de 8 à 20 jours.

2° Que le chiffre des hématies et de l'hémoglobine a augmenté, dans de *très notables proportions*, notamment pour le sujet n° 3.

3° Qu'en ce qui concerne le sujet n° 1, son poids a augmenté en un mois et demi de 4 kilogr., soit 8 0/0, et que la teneur en fer de son sang s'est accrue de 26 0/0. A rapprocher en passant de ce fait que la richesse en hémoglobine s'est accrue dans le même temps de 15 0/0 et la valeur globulaire de 29 0/0. (Ceci indépendamment des autres résultats favorables révélés par l'analyse et exposés plus haut.)

4° Que le malade n° 3, le plus intéressant (*anémie pernicieuse post hémorragique*) a vu, notamment, sa richesse globulaire passer en quinze jours (4-19 novembre) de 1.510.000 à 3.880.000, soit une augmentation de 157 0/0, sans préjudice des autres symptômes d'amélioration.

5° Que l'absorption manifeste du fer s'est produite, pour le moins au début, dans une proportion de 37 0/0, en corrélation de l'augmentation globulaire.

6° Enfin il ne nous a pas été donné de constater un seul des inconvénients inhérents à l'emploi des ferrugineux en général.

TABLEAU des RÉSULTATS d'ENSEMBLE
obtenus consécutivement au traitement par le *FERROVOSE*

Amélioration nette de l'état général au bout de :	CHIFFRE INITIAL		AUGMENTATION 0/0 d'une PRISE sur la PRÉCÉDENTE						Gain de la dernière prise sur la 1 ^{re} %		Taux % d'augment. du fer dans le sang en 45 jours	Fer absorbé, d'après le dosage des excréta sur une période de 4 jours
	H.	Gl.	2 ^e prise		3 ^e prise		4 ^e prise		H.	Gl.		
Sept. 20 jours 1 - 26 Oc. 15 Nbre	50	3.100.000	10 %	16 %	5 %	11 %	20 %	12.5 %	35 %	45 %	22 Oc. 7 Dé. 26 %	
8 jours 2 - 12-20 Nove.	50	3.100.000	10 %	9.7 %	5 %	14.6 %	10 %	8.2 %	25 %	35.5 %		
10 jours 3 - 10-19 Nove.	20	1.510.000	20 %	157 %	0 %	1 %	10 %	2 %	30 %	160 %		
0 gr. 419 soit 37 % de fer ingéré												

CONCLUSIONS

De la présente étude il résulte qu'il a été donné d'enregistrer des résultats absolument satisfaisants à tous les points de vue, consécutivement à l'emploi du **Ferrovose**, se traduisant notamment :

- a) *Par une amélioration rapide de l'état général ;*
- b) *Et par un accroissement marqué de l'appétit en particulier ;*
- c) *Par une augmentation importante de la richesse en hémoglobine et en globules ;*
- d) *Par une augmentation de poids allant chez une malade jusqu'à 8 0/0 ;*
- e) *Par une absorption en fer énorme et que nous avons toutes raisons de croire démontrée chez le sujet n° 3 ;*
- f) *Par une assimilation qui nous paraît certaine, en raison de l'augmentation constatée à l'analyse du fer dans le sang pour le sujet n° 1.*

En nous reportant aux commentaires de l'analyse concernant spécialement cette dernière malade, nous pouvons dire avec M. le professeur Albert ROBIN que les

modifications imprimées par le **Ferrovose** à la nutrition peuvent se résumer ainsi :

- 1° *Activité plus grande des échanges généraux ;*
- 2° *Meilleure utilisation de l'azote désintégré ;*
- 3° *Meilleure solubilisation de l'acide urique ;*
- 4° *Relèvement de l'activité hépatique ;*
- 5° *Equilibration de la nutrition des organes riches en phosphore ;*
- 6° *Diminution des échanges respiratoires avec meilleure utilisation de l'oxygène consommé ;*
- 7° *Enrichissement du sang en fer, en matière organique et en azote.*

Nous n'avons remarqué chez ces malades *aucun inconvénient d'aucune sorte, spécialement en ce qui concerne le tube digestif : ni noircissement des dents, ni renvois nidoreux, ni gastralgie, ni constipation, mais au contraire une tolérance parfaite, malgré un emploi prolongé.*

Les résultats thérapeutiques semblent donc confirmer pleinement les déductions théoriques.

En conséquence, nous croyons être en droit de conclure *que le **Ferrovose** est véritablement un agent thérapeutique sur lequel il est permis de fonder de très grandes espérances.*

La seule préparation organique à fer dissimulé susceptible à nos yeux de lui être opposée est la *ferratine de laboratoire* ; les autres (*hématogène, ferrine, ferratine naturelle*), en raison de la difficulté de leur préparation et de leur prix de revient, ne pouvant être utilisées dans la pratique.

Or, le **Ferrovose** contenant le fer à l'état ferreux, *ce fait lui confère* (le fer paraissant exister à l'état fer-

rique dans la ferratine) *une supériorité indéniable et le classe indubitablement au premier rang des ferrugineux organiques.*

Vu : Le Président de la Thèse,

Albert ROBIN.

Vu : Le Doyen,

LANDOUZY.

Vu et permis d'imprimer

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,

LIARD.

Il nous est agréable de remercier notre Editeur des soins qu'il a bien voulu apporter à ce travail ; nous sommes heureux de lui en exprimer ici notre vive satisfaction.

